

www.vskmjournal.org

ISSN 2071-0240 (Print)
ISSN 2079-553X (On line)

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY
THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

100
выпуск

Том 17, выпуск 6

2024

16+

Рецензируемый и реферируемый
научно-практический журнал
Издается с 2008 г.
Выходит 6 раз в год + приложения

Импакт-фактор РИНЦ 2024 = 0,855

Решением президиума ВАК научно-практический журнал «Вестник современной клинической медицины» включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Журнал индексируется в SCOPUS

УЧРЕДИТЕЛИ

Общество с ограниченной ответственностью
«Многопрофильный медицинский центр
«Современная клиническая медицина»
при участии ФГБОУ ВО «Казанский
государственный медицинский
университет» МЗ РФ

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство ПИ № ФС 77-53842 от 26.04.2013 г.

Языки русский и английский

Подписной индекс журнала в каталоге
«Пресса России» 41628
Каталог Казахстана 41628

Адрес редакции:

420043, Республика Татарстан,
г. Казань, ул. Вишневского, 57–83,
тел. +7(843) 291-26-76,
факс +7(843) 277-88-84,
тел/факс +7(843) 238-07-35,
e-mail: vskmjjournal@gmail.com

Доступен на сайтах:

web: <http://www.vskmjjournal.org>; www.kazangmu.ru; www.elibrary.ru; www.cyberleninka.ru; <https://twitter.com/vskmjjournal>

Заведующая редакцией

Амирханова Сурия Викторовна,
тел. +7-937-520-99-90,
e-mail: 17suria@gmail.com

Отдел договоров и рекламы

Руководитель
Амирова Рената Наилевна,
тел. +7-903-307-99-47,
e-mail: renata1980@mail.ru;
RSCI Author ID: 809932

Компьютерное сопровождение, сайт и версия журнала в Интернете

Шаймуратов Рустем Ильдарович,
тел. +7-917-900-55-10,
e-mail: russtem@gmail.com;
RSCI Author ID: 652069

Международный отдел Отдел переводов

(английский, немецкий, французский)
Сунцова Мария Станиславовна,
тел. +7-987-268-42-16,
e-mail: emci2008@gmail.com

Редколлегия журнала
может не разделять точку зрения авторов
на ту или иную проблему

© ООО ММЦ «Современная
клиническая медицина», 2024
© Казанский ГМУ МЗ РФ, 2024

ISSN 2071-0240 (Print)
ISSN 2079-553X (Online)

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Том 17, выпуск 6 2024

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Амиров Наиль Багауевич, докт. мед. наук, проф. кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, заслуженный деятель науки и образования, академик РАЕ, заслуженный врач РФ, лауреат Гос. премии РФ в области науки и техники (**Казань, Россия**), e-mail: namirov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; Resercher ID: E-3177-2016; RSCI Author ID: 259320; **H-index (RSCI) = 17, H-index (SCOPUS) = 3; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 17; WoS = 4**

Заместители главного редактора

Визель Александр Андреевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, гл. специалист-пульмонолог МЗ РФ, заслуженный врач РФ, лауреат Гос. премии РФ в области науки и техники (**Казань, Россия**), e-mail: lordara@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; RSCI Author ID: 195447; **H-index (RSCI) = 26; H-index (SCOPUS) = 10**

Галевич Альберт Сарварович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, академик АН РФ, вице-президент РКО, заслуженный врач РФ и РФ, гл. специалист-кардиолог ПФО (**Казань, Россия**), e-mail: agalavich@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324; **H-index (RSCI) = 57; H-index (SCOPUS) = 18**

Зиганшин Айрат Усманович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фармакологии фармацевтического факультета с курсом фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, лауреат Гос. премии РФ в области науки и техники, заслуженный деятель науки РФ (**Казань, Россия**), e-mail: auziganshin@gmail.com; RSCI Author ID: 94893; **H-index (RSCI) = 23; H-index (SCOPUS) = 22; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 25; WoS = 17**

Марио Каззола, почетный профессор в области респираторной медицины в Римском Университете Тор Вергата, Форум Европейского респираторного общества, главный редактор журналов «Pulmonary Pharmacology and Therapeutics» и «COPD – Research and Practice», первый эксперт по бронходилататорам и четвертый – по ХОБЛ во всем мире согласно Expertscape (**Рим, Италия**), e-mail: mario.cazzola@uniroma2.it; **H-index (SCOPUS) = 58; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 73**

Ответственный секретарь

Даминова Мария Анатольевна, канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии им. проф. Е.М. Лепского КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (**Казань, Россия**), e-mail: daminova-maria@yandex.ru; RSCI Author ID: 782936; **H-index (RSCI) = 9**

Члены редколлегии

Авдеев Сергей Николаевич, докт. мед. наук, профессор, академик Российской академии наук, зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, вед. науч. сотрудник ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА (Москва, Россия), e-mail: serg_avdeev@list.ru; ORCID ID: 0000-0002-5999-2150; SPIN РИНЦ: 1645-5524; **H-index (RSCI) = 59; H-index (SCOPUS) = 26; H-index (Google Scholar) = 34; WoS = 16**

Альбицкий Валерий Юрьевич, докт. мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, руководитель отдела социальной педиатрии РАН (**Москва, Россия**), e-mail: albicky@nczd.ru; RSCI Author ID: 559333; **H-index (RSCI) = 38**

Амиров Наиль Хабибуллович, докт. мед. наук, проф. кафедры гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, академик РАН (**Казань, Россия**), e-mail: amirovn@yandex.ru; RSCI Author ID: 90357; **H-index (RSCI) = 13**

Киясов Андрей Павлович, докт. мед. наук, проф., директор Института фундаментальной медицины и биологии К(П)ФУ, чл.-корр. АН РФ (**Казань, Россия**), e-mail: APKiyasov@kpfu.ru; RSCI Author ID: 84866; **H-index (RSCI) = 19**

Малеев Виктор Васильевич, докт. мед. наук, проф., академик РАН, советник директора по научной работе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, лауреат Гос. премии РФ и Премии Правительства РФ (**Москва, Россия**), e-mail: maleev@pcr.ru; ORCID ID: 0000-0002-8508-4367; SPIN РИНЦ: 1712-9809; Author ID: 493684; **H-index (РИНЦ) = 42**

Менделевич Владимир Давыдович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой медицинской и общей психологии с курсом педагогики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (**Казань, Россия**), e-mail: mendelevich_vl@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-8489-3130; SCOPUS Author ID: 6602765981; Resercher ID: O-4908-2016; RSCI Author ID: 538389; **H-index (RSCI) = 39; H-index (SCOPUS) = 3; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 17; WoS = 3**

Синопальников Александр Игоревич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (**Москва, Россия**), e-mail: aisyn@ya.ru; RSCI Author ID: 507953; **H-index (RSCI) = 37**

Созинов Алексей Станиславович, докт. мед. наук, проф., академик АН РФ, ректор ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, лауреат Гос. премии РФ в области науки и техники (**Казань, Россия**), e-mail: sozinov63@mail.ru; RSCI Author ID: 201281; **H-index (RSCI) = 13**

Угрюмов Михаил Вениаминович, докт. биол. наук, академик РАН, член отделения физиологических наук РАН (секция физиологии), директор ФГБУН «Центр исследования мозга» РАН, вице-президент Российского физиологического общества им. И.П. Павлова (Москва, Россия), e-mail: mugrumov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6236-3008; SCOPUS Author ID: 55684228700; Researcher ID: E-2527-2014; SPIN PИHЦ: 4570-6612; **H-index** (PИHЦ, RSCI) = **28**

Фассахов Рустем Салахович, докт. мед. наук, проф. кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии К(П)ФУ, гл. внештатный специалист по аллергологии и иммунологии МЗ РТ и ПФО (Казань, Россия), e-mail: farrus@mail.ru; SCOPUS Author ID: 6507842427; RSCI Author ID: 131162; **H-index** (RSCI) = **22**

Хабриев Рамил Усманович, докт. мед. наук, докт. фарм. наук, проф., академик РАН, директор ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» (Москва, Россия), e-mail: institute@nriph.ru; ORCID ID: 0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID: 6507175067; Researcher ID: E-6049-2016; RSCI Author ID: 463550; **H-index** (RSCI) = **25**; **H-index** (SCOPUS) = **3**; **WoS** = **2**

Хасанов Рустем Шамильевич, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, директор КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, зав. кафедрой онкологии, радиологии и палиативной медицины, заслуженный врач РФ и РТ, гл. внештатный специалист-онколог МЗ РТ и ПФО (Москва, Казань, Россия), e-mail: kmsa.rf@tatar.ru; **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **15**; **WoS** = **7**

Иностранные члены редколлегии

Адольфо Балойра, врач-пульмонолог, проф. респираторной медицины Госпитала Понтеведра, координатор отделения генетики и легочной гипертензии Университета Виго (Понтеведра, Испания), e-mail: adolfo.baloira.villar@sergas.es; **H-index** (SCOPUS) = **7**

Бримкулов Нурлан Нургазиевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой семейной медицины Кыргызской государственной медицинской академии, лауреат Гос. премии в области науки и техники, заслуженный врач Кыргызской Республики (Бишкек, Кыргызстан), e-mail: brimkulov@list.ru; ORCID ID: 0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID: 6601954452; Researcher ID: F-8828-2010; RSCI Author ID: 632370; **H-index** (RSCI) = **14**; **H-index** (SCOPUS) = **12**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **11**; **WoS** = **8**

Денисова Юлия Леонидовна, докт. мед. наук, проф., проф. кафедры периодонтологии Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Республика Беларусь), e-mail: denisova_yul@mail.ru; **H-index** (RSCI) = **20**; **H-index** (SCOPUS) = **4**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **18**; **WoS** = **1**

Жилберт Массард, проф., торакальный хирург, Страсбургский университет (Страсбург, Франция), e-mail: Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr; **H-index** (SCOPUS) = **31**

Карл-Дитер Хеллер, проф., клиника им. Герцогини Элизабет, зав. ортопедическим отделением (Брауншвейг, Германия), e-mail: KD.Heller@hen-bs.de; **H-index** (SCOPUS) = **16**

Литвинов Рустем Игоревич, докт. мед. наук, проф., старш. исследователь Отдела клеточной биологии Медицинского факультета Пенсильванского университета (Филадельфия, США), e-mail: rustempa@gmail.com; ORCID ID: 0000-0003-0643-1496; SCOPUS Author ID: 35565337800; Researcher ID: E-5291-2011; **H-index** (RSCI) = **36**; **H-index** (SCOPUS) = **43**

Маджид Сади́г, проф., Университет штата Вермонт (Берлингтон); Госпиталь Дэнбери (Берлингтон, штат Коннектикут, США), e-mail: majid.sadigh@yale.edu; **H-index** (SCOPUS) = **7**

Мелих Эльчин, проф., Университет Хачеттпе, отделение медицинского образования и информатики (Хачеттпе, Турция), e-mail: melcin@hacettepe.edu.tr; ORCID ID: 0000-0002-1652-906X; SCOPUS Author ID: 1279205520; Researcher ID: I-8395-2013

Назыров Феруз Гафурович, докт. мед. наук, проф., директор Республиканского специализированного центра хирургии им. акад. В. Вахидова (Ташкент, Узбекистан), e-mail: cs75@mail.ru; RSCI Author ID: 392426; **H-index** (RSCI) = **14**; **H-index** (SCOPUS) = **2**

Тилли Тансей, проф. истории современной медицины, Лондонский университет королевы Марии (Лондон, Великобритания), e-mail: t.tansey@gmul.ac.uk; ORCID ID: 0000-0002-0742-5074; SCOPUS Author ID: 7004527023; **H-index** (SCOPUS) = **14**

Франтишек Вискочил, докт. наук, проф., член Ученого общества CZ, Физиологического общества, Кембридж (Лондон, Великобритания), Институт физиологии AVCR, факультет естественных наук Карлова университета (Прага, Чехия), e-mail: vyskocil@biomed.cas.cz; **H-index** (SCOPUS) = **30**

Редакционный совет

Абдулганиева Диана Ильдаровна, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, заслуженный врач РТ, гл. специалист-терапевт МЗ РТ (Казань, Россия), e-mail: diana.abdulganieva@kazangmu.ru; ORCID ID: 0000-0001-7096-2725; SCOPUS Author ID: 39161040600; **H-index** (RSCI) = **24**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **WoS** = **3**

Адмакин Олег Иванович, докт. мед. наук, проф., зам. директора, руководитель Образовательного департамента, зав. кафедрой детской профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии им. Е.В. Боровского, заслуженный врач России (Москва, Россия), e-mail: admakin1966@mail.ru; **H-index** (RSCI) = **23**; **H-index** (SCOPUS) = **10**; **WoS** = **8**

Анисимов Андрей Юрьевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, гл. внештатный специалист-хирург МЗ РТ, чл.-корр. РАЕН, заслуженный врач РТ и РФ (Казань, Россия), e-mail: aanisimovsbmp@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index** (RSCI) = **13**; **H-index** (SCOPUS) = **2**

Анохин Владимир Алексеевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (Казань, Россия), e-mail: anokhin56@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; RSCI Author ID: 182516; **H-index** (RSCI) = **16**; **H-index** (SCOPUS) = **6**

Богданов Энвер Ибрагимович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (Казань, Россия), e-mail: enver_bogdanov@mail.ru; **H-index** (RSCI) = **18**; **H-index** (SCOPUS) = **9**

Григорьева Вера Наумовна, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой нервных болезней ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ (Нижний Новгород, Россия), e-mail: vrgr@yandex.ru; **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **10**; **WoS** = **8**

Жестков Александр Викторович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ (Самара, Россия), e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCOPUS Author ID: 25935582600; SPIN PИHЦ: 1058-2937; RSCI Author ID: 644525; Researcher ID: P-9961-2015; **H-index** (RSCI) = **26**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **12**

Жилыев Евгений Валерьевич, докт. мед. наук, главный врач ЗАО «Юропиан медикал центр», проф. кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Москва, Россия), e-mail: zhilyayev@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID: 7801409756; Researcher ID: E-3774-2016; RSCI Author ID: 321988; **H-index** (RSCI) = **9**; **H-index** (SCOPUS) = **4**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **7**

Загидуллин Шамиль Зарифович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ (Уфа, Россия), e-mail: zshamil@inbox.ru; RSCI Author ID: 550432; **H-index** (RSCI) = **17**

Ичитовкина Елена Геннадьевна, докт. мед. наук, доцент, гл. психиатр управления медицинского обеспечения Департамента по материально-техническому обеспечению МБД России (Москва, Россия), e-mail: elena.ichitovckina@yandex.ru; **H-index** (RSCI) = **22**; **H-index** (SCOPUS) = **5**

Мамедов Мехман Нияз оглы, докт. мед. наук, проф., руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ НИИЦ ТПМ МЗ РФ (Москва, Россия), e-mail: mmamedov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-7131-8049; SCOPUS Author ID: 7006130415; Researcher ID: O-6024-2016; RSCI Author ID: 90268; **H-index** (RSCI) = **39**; **H-index** (SCOPUS) = **5**

Маянская Светлана Дмитриевна, докт. мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (Казань, Россия), e-mail: smayanskaya@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 380988; **H-index** (RSCI) = **16**

Миллер Ольга Николаевна, докт. мед. наук, проф. кафедры неотложной терапии ФПК и ППв ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ (Новосибирск, Россия), e-mail: miller.olga@list.ru; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index** (RSCI) = **13**

Протасов Андрей Дмитриевич, докт. мед. наук, проф., зав. отделом международного сотрудничества и образования Управления международных отношений, проф. кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ (Самара, Россия), e-mail: a.d.protasov@samsmu.ru; **H-index** (RSCI) = **21**; **H-index** (Scopus) = **4**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **18**; **WoS** = **2**

Салеева Гульшат Тауфиковна, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, заслуженный врач Республики Татарстан, отличник здравоохранения РФ (Казань, Россия), e-mail: gulshat.saleeva@kazangmu.ru; **H-index** (RSCI) = **16**; **H-index** (Scopus) = **3**; **WoS** = **2**

Сафина Асия Ильдусовна, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань, Россия), e-mail: Safina_asia@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015; RSCI Author ID: 587049; **H-index** (RSCI) = **13**; **H-index** (Scopus) = **12**

Сигитова Ольга Николаевна, докт. мед. наук, проф. кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, гл. специалист-нефролог МЗ РТ, заслуженный врач РТ и РФ (Казань, Россия), e-mail: osigit@rambler.ru; RSCI Author ID: 527686; **H-index** (RSCI) = **10**; **H-index** (Scopus) = **2**; **WoS** = **1**

Соловьев Андрей Горгоньевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой психиатрии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, заслуженный работник высшей школы РФ, (Архангельск, Россия), e-mail: ASoloviev1@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-0350-1359; SCOPUS Author ID: 7103242976; WOS Researcher ID: O-8644-2016; **H-index** = **1**; SPIN 2952-0619; **H-index** (RSCI) = **37**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **WoS** = **3**; E-library Author ID: 635504

Доступен на сайтах: web: <http://www.vskmjjournal.org>; www.kazangmu.ru; www.elibrary.ru; www.cyberleninka.ru; <https://twitter.com/vskmjjournal>
Рукописи не возвращаются, любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. Все права защищены. Ответственность за содержание рекламы несет рекламодатель. Все рекламируемые в данном издании лекарственные препараты, изделия медицинского назначения и медицинское оборудование имеют соответствующие регистрационные удостоверения и сертификаты соответствия.

Reviewed
scientific-practical journal
Published since 2008
Is issued 6 times a year + supplements

Impact-factor RSCI 2024 = 0,855

The «Bulletin of Contemporary Clinical Medicine» is recommended for publication of scientific results of PhD research for the degree of doctor and candidate of sciences

The journal is indexed in SCOPUS

CONSTITUTORS

Multiprofile Medical Centre
«Contemporary clinical medicine» Ltd
with participation of FSBEI HE «Kazan State Medical University» of HM of RF

The journal is registered
by the Federal Service for Supervision
of Communication, Information Technology
and Mass Media (Roskomnadzor).
Certificate ПИ № ФЦ 77-53842 of 26.04.2013

The languages: russian and english

Subscription index of the journal
in the «Pressa Rossii» catalogue is 41628
Catalogue of Kazakhstan is 41628

Editorial office and publishers address:

Tatarstan Republic, 420043 Kazan,
Vishnevsky str., 57–83.

Contacts:
+7(843)291-26-76 (tel.),
+7(843)277-88-84 (fax),
+7(843)238-07-35 (tel/fax),
e-mail: vskmjourn@gmail.com

Available on the websites:
web: <http://www.vskmjourn.org>;
www.kazangmu.ru; www.elibrary.ru;
www.cyberleninka.ru;
<https://twitter.com/vskmjourn>

Head of the Editorial Office:

Suriya V. Amirkhanova,
+7-937-520-99-90 (tel.),
e-mail: 17suriya@gmail.com

Marketing department

Contact person –
Chief Renata N. Amirova,
+7-903-307-99-47 (tel.),
e-mail: renata1980@mail.ru;
RSCI Author ID: 809932

Computer support and web version:

Chief Rustem I. Shaymuratov,
+7-917-900-55-10 (tel.),
e-mail: russtem@gmail.com;
RSCI Author ID: 652069

International department

Translation department
(English, German, French)
Maria S. Suntsova,
+7-987-268-42-16 (tel.),
e-mail: emci2008@gmail.com

*Editorial board of the journal may disagree
with authors' point of view on one
or another issue*

© Multiprofile Medical Centre
«Contemporary clinical medicine» Ltd, 2024
© Kazan SMU, 2024

ISSN 2071-0240 (Print)
ISSN 2079-553X (Online)

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

SCIENTIFIC-PRACTICAL REVIEWED JOURNAL

Volume 17, issue 6 2024

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

Amirov Nail B., D.Med.Sci., Prof. of the Department of polyclinical therapy and general medicine practice of Kazan State Medical University, Honored Science and Education Worker, Academician of RANH, Honored Doctor of TR, State Honoree of TR in Science and Technics (**Kazan, Russia**), e-mail: namirov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; Resercher ID: E-3177-2016; RSCI Author ID: 259320; **H-index (RSCI) = 17 ; H-index (SCOPUS) =3; H-index (SCHOLAR.GOOGLE)=17; WoS=4**

Deputies Editor-in-chief

Vizel Alexander A., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, Head pulmonologist of TR HM, Honored Doctor of TR, State Honoree of TR in Science and Technics (**Kazan, Russia**), e-mail: lordara@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; RSCI Author ID:195447; **H-index (RSCI) = 26; H-index (SCOPUS) = 10**

Galyavich Albert S., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of cardiology of Kazan State Medical University, Academician of TR AS, Vice-President of RCS, Honored Doctor of TR and RF, Head cardiologist of Privoljjsky Federal District (**Kazan, Russia**), e-mail: agalyavich@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324; **H-index (RSCI) = 57; H-index (SCOPUS) = 18**

Ziganshin Airat U., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pharmacology of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics (**Kazan, Russia**), e-mail: auziganshin@gmail.com; RSCI Author ID: 94893; **H-index (RSCI) = 23; H-index (SCOPUS) = 22; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 25; WoS = 17**

Mario Cazzola, Prof., MD, FERS, Honorary Professor of Respiratory Medicine at the University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy, Editor-in-chief of «Pulmonary Pharmacology and Therapeutics» and «COPD – Research and Practice», ranked as the first expert in bronchodilators and fourth in COPD worldwide by Expertscape (**Rome, Italia**), e-mail: mario.cazzola@uniroma2.it; **H-index (SCOPUS) = 58; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 73**

Responsible Secretary

Daminova Maria A., C.Med.Sci., associate professor the Department of pediatrics and neonatology n.a. E.M. Lepsky of KSMA – Branch of RMACPE (Kazan, Russia), e-mail: damanova-maria@yandex.ru; RSCI Author ID: 782936; H-index (RSCI) = 9

Editorial Board Members

Avdeev Sergey N., D.Med.Sci., Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Leading Researcher, Pulmonology Research Institute (**Moscow, Russia**), e-mail: serg_avdeev@list.ru; ORCID ID: 0000-0002-5999-2150; RSCI SPIN: 1645-5524; **H-index (RSCI) = 59; H-index (SCOPUS) = 26; H-index (Google Scholar) = 34; WoS = 16**

Albitsky Valery Yu., D.Med.Sci., Prof., Honored Science Worker of RF, State Honoree of RF Government in Science and Technics, Head of Social Pediatrics Department of RAS (**Moscow, Russia**), e-mail: albicky@nczd.ru; RSCI Author ID: 559333; **H-index (RSCI) = 38**

Amirov Nail Kh., D.Med.Sci., Prof. of the Department of work hygiene medicine of Kazan State Medical University, Academician of RAS (**Kazan, Russia**), e-mail: amirovny@yandex.ru; RSCI Author ID: 90357; **H-index (RSCI) = 13**

Kiyasov Andrey P., D.Med.Sci., Prof., Director of Fundamental Medicine and Biology Institute of KFU, Corresponding Member of TR AS (**Kazan, Russia**), e-mail: APKiyasov@kpfu.ru; RSCI Author ID: 84866; **H-index (RSCI) = 19**

Maleev Victor V., D. Med. Sci., Prof., Academician of RAS, adviser of Director of Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, winner of the RF Government Prize in Science and Technology (**Moskow, Russia**), e-mail: maleev@pcr.ru; ORCID ID: 0000-0002-8508-4367; SPIN PVIHL: 1712-9809; Author ID: 493684; **H-index (RSCI) = 42**

Mendelevich Vladimir D., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of medical and general psychology of Kazan State Medical University (**Kazan, Russia**), e-mail: mendelevich_vl@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-8489-3130; SCOPUS Author ID: 6602765981; Researcher ID: O-4908-2016; RSCI Author ID: 538389; **H-index (RSCI) = 39; H-index (SCOPUS) = 3; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 17; WoS = 3**

Sinopalnikov Alexander I., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pulmonology of RMACPE (**Moscow, Russia**), e-mail: aisyn@ya.ru; RSCI Author ID: 507953; **H-index (RSCI) = 37**

Sozinov Alexey S., D.Med.Sci., Prof., Academician of TR AS, Rector of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics (**Kazan, Russia**), e-mail: sozinov63@mail.ru; RSCI Author ID: 201281; **H-index (RSCI) = 13**

Ugrumov Mikhail V., D. Biol. Sci., Academician of RAS, Director of Center for the study of the brain, Vice-President of the I.P. Pavlov Russian physiological society (**Moscow, Russia**), e-mail: mugrumov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6236-3008; SCOPUS Author ID: 55684228700; Researcher ID: E-2527-2014; SPIN PИHЛ: 4570-6612; **H-index** (PIHЛ, RSCI) = **28**

Fassakhov Rustem S., D. Med. Sci., Prof. of the Department of fundamental basics of clinical medicine of Institute of fundamental medicine and biology of KFU, chief allergist-immunologist of the Ministry of Health of TR HM and in the VFD (**Kazan, Russia**), e-mail: farrus@mail.ru; SCOPUS Author ID: 650784227; RSCI Author ID: 131162; **H-index** (RSCI) = **22**

Khabriev Ramil U., D. Med. Sci., D. Pharm. Sci., Prof., Academician of RAS, Director of National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko (**Moscow, Russia**), e-mail: institute@nriph.ru; ORCID ID: 0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID: 6507175067; Researcher ID: E-6049-2016; RSCI Author ID: 463550; **H-index** (RSCI) = **25**; **H-index** (SCOPUS) = **3**; **WoS** = **2**

Khasanov Rustem Sh., D. Med. Sci., Prof., Corresponding Member of RAS, Director of KSMA – Branch of RMACPE of RF HM, Head of the Department of oncology, radiology and palliative medicine, Honored physician of RF and TR, Head oncologist of TR HM and in the VFD (**Kazan, Russia**), e-mail: kasma.rf@tatar.ru; **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **16**; **WoS** = **7**

Foreign Members of Editorial Board

Adolfo Baloira, Prof. of respiratory medicine of Pontevedra Hospital, coordinator of genetic and pulmonary hypertension department of Vigo University, lung specialist (**Pontevedra, Spain**), e-mail: adolfo.baloira.villar@sergas.es; **H-index** (SCOPUS) = **7**

Brimkulov Nurlan N., D. Med. Sci., Prof., Head of the Department of family medicine of Kyrgyz State Medical Academy, KR Honored Doctor (**Bishkek, Kyrgyzstan**), e-mail: brimkulov@list.ru; ORCID ID: 0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID: 6601954452; Researcher ID: F-8828-2010; RSCI Author ID: 632370; **H-index** (RSCI) = **14**; **H-index** (SCOPUS) = **12**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **11**; **WoS** = **8**

Denisova Yulia L., D. Med. Sci., Prof., Prof. of the Department of Periodontology of Belarusian State Medical University (**Minsk, Belarus**) e-mail: denisova_yul@mail.ru; **H-index** (RSCI) = **20**; **H-index** (SCOPUS) = **4**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **18**; **WoS** = **1**

Gilbert Massard, Prof., M.D. Centre Hospitalier, Department of Thoracic Surgery Place de l'Hopital BP 426 67091 (**Strasbourg, France**), e-mail: Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr; **H-index** (SCOPUS) = **31**

Karl-Dieter Heller, Prof., Dr. med., Chief of Staff Herzogin Elisabeth Hospital, Orthopedic Hospital (**Braunschweig, Germany**), e-mail: KD.Heller@hen-bs.de; **H-index** (SCOPUS) = **16**

Litvinov Rustem I., D. Med. Sci., Prof., Senior Research Investigator, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania (**Philadelphia, USA**), e-mail: rustempa@gmail.com; ORCID ID: 0000-0003-0643-1496; SCOPUS Author ID: 35565337800; Researcher ID: E-5291-2011; **H-index** (RSCI) = **36**; **H-index** (SCOPUS) = **43**

Majid Sadigh, Prof., University of Vermont (Burlington); Danbury Hospital (**Burlington, Connecticut, USA**), e-mail: majid.sadigh@yale.edu; **H-index** (SCOPUS) = **7**

Melih Elcin, Assoc. Prof., M.D., MSc. Head, Department of Medical Education & Informatics (**Hacettepe, Turkey**), e-mail: melcin@hacettepe.edu.tr; ORCID ID: 0000-0002-1652-906X; SCOPUS Author ID: 1279205520; Researcher ID: I-8395-2013

Nazyrov Feruz G., D. Med. Sci., Prof., Director of Specialized center of Surgery named after acad. V. Vakhidov (**Tashkent, Uzbekistan**), e-mail: cs75@mail.ru; RSCI Author ID: 392426; **H-index** (RSCI) = **14**; **H-index** (SCOPUS) = **2**

Tilly Tansey, Prof. of the History of Modern Medical Sciences School of History, Queen Mary University of London, Mile End Road (**London E1 4NS, UK**), e-mail: t.tansey@gmul.ac.uk; e-mail: t.tansey@gmul.ac.uk; ORCID ID: 0000-0002-0742-5074; SCOPUS Author ID: 7004527023; **H-index** (SCOPUS) = **14**

František Vyskocil, Doc. Sci., Prof., CZ Physiologic fellow, Cambridge, (London, Great Britain), Physiologic Institute AVCR, Natural Science Faculty of Karl University (**Prague, the Czech Republic**), e-mail: vyskocil@biomed.cas.cz; **H-index** (SCOPUS) = **30**

Editorial Council

Abdulganieva Diana I., D. Med. Sci., Prof., Head of the Department of hospital therapy of Kazan State Medical University, Honored Doctor of TR, chief therapist specialist of the Ministry of Health of the RT (**Kazan, Russia**), e-mail: diana.abdulganieva@kazangmu.ru; ORCID ID: 0000-0001-7096-2725; SCOPUS Author ID: 39161040600; **H-index** (RSCI) = **24**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **WoS** = **3**

Admakin Oleg I., D. Med. Sci., Prof., Deputy Director, Head of the Educational Department, Head of the Department of pediatric preventive dentistry and orthodontics of Institute of Dentistry, Moscow, Russia named after E.V. Borovskiy, Honored Physician of Russia (**Moscow, Russia**), e-mail: admakin1966@mail.ru; **H-index** (RSCI) = **23**; **H-index** (SCOPUS) = **10**; **WoS** = **8**

Anisimov Andrey Yu., D. Med. Sci., Prof., Head of the Department of emergency care of disaster medicine of KSMA – branch of RMACPE, Head surgeon freelance TR HM, Corresponding Member of RAES, Honored Doctor of TR and RF (**Kazan, Russia**), e-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index** (RSCI) = **13**; **H-index** (SCOPUS) = **2**

Anokhin Vladimir A., D. Med. Sci., Prof., Head of the Department of children's infection of Kazan State Medical University (**Kazan, Russia**), e-mail: anokhin56@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; RSCI Author ID: 182516; **H-index** (RSCI) = **16**; **H-index** (SCOPUS) = **6**

Bogdanov Enver I., D. Med. Sci., Prof., Head of the Department of neurology of Kazan State Medical University (**Kazan, Russia**), e-mail: enver_bogdanov@mail.ru; **H-index** (RSCI) = **18**; **H-index** (SCOPUS) = **9**

Grigoryeva Vera N., D. Med. Sci., Prof., Head of the Department of neurology of Volga Medical Research University (**Nizhny Novgorod, Russia**), e-mail: vrrg@yandex.ru; **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **10**; **WoS** = **8**

Zhestkov Alexander V., D. Med. Sci., Prof., Head of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology of Samara SMU (**Samara, Russia**), e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCOPUS Author ID: 25935582600; SPIN-PIHЛ: 1058-2937; RSCI Author ID: 644525; Researcher ID: P-9961-2015; **H-index** (RSCI) = **26**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **12**

Zhilyayev Evgeniy V., D. Med. Sci., Prof. of the Department of rheumatology of RMACPE, Head physician of European Medical Center (**Moscow, Russia**), e-mail: zhilyayev@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID: 7801409756; Researcher ID: E-3774-2016; RSCI Author ID: 321988; **H-index** (RSCI) = **9**; **H-index** (SCOPUS) = **4**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **7**

Zagidullin Shamil Z., D. Med. Sci., Prof., Head of the Department of propedeutics of inner diseases of BSMU (**Ufa, Russia**), e-mail: zshamil@inbox.ru; RSCI Author ID: 550432; **H-index** (RSCI) = **17**

Ichitovkina Elena G., D. Med. Sci., associate prof., psychiatrist of the Department of Medical Supply of the Department of Supply and Maintenance Ministry of Internal Affairs of Russia (**Moscow, Russia**), e-mail: elena.ichitovkina@yandex.ru; **H-index** (RSCI) = **22**; **H-index** (SCOPUS) = **5**

Mamedov Mekhman N., D. Med. Sci., Prof., Head of the Department of secondary prevention of chronic noninfectious diseases of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (**Moscow, Russia**), e-mail: mmamedov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-7131-8049; SCOPUS Author ID: 7006130415; Researcher ID: O-6024-2016; RSCI Author ID: 90268; **H-index** (RSCI) = **39**; **H-index** (SCOPUS) = **5**

Mayanskaya Svetlana D., D. Med. Sci., Prof. of the Department of hospital therapy of Kazan State Medical University (**Kazan, Russia**), e-mail: smayanskaya@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 380988; **H-index** (RSCI) = **15**

Miller Olga N., D. Med. Sci., Prof. of the Department of emergency therapy of IPSD and PRD of NSMU (**Novosibirsk, Russia**), e-mail: miller.olga@list.ru; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index** (RSCI) = **16**

Protasov Andrey D., D. Med. Sci., Prof., Head of the Department of international cooperation and education of the Department of international relations, Prof. of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology of Samara State Medical University (**Samara, Russia**), e-mail: a.d.protasov@samsmu.ru; **H-index** (RSCI) = **21**; **H-index** (Scopus) = **4**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **18**; **WoS** = **2**

Saleeva Gulshat T., D. Med. Sci., Prof., Head of the Department of orthopedic dentistry of Kazan State Medical University, Honored Physician of the Republic of Tatarstan, Honored Healthcare Worker of the Russian Federation (**Kazan, Russia**), e-mail: gulshat.saleeva@kazangmu.ru; **H-index** (RSCI) = **16**; **H-index** (Scopus) = **3**; **WoS** = **2**

Safina Asiya I., D. Med. Sci., Prof., Head of the Department of pediatrics of KSMA – branch of RMACPE (**Kazan, Russia**), e-mail: Safina_asia@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015; RSCI Author ID: 587049; **H-index** (RSCI) = **13**; **H-index** (Scopus) = **2**

Sigitova Olga N., D. Med. Sci., Prof., Head of the Department of polyclinical therapy and general medicine practice of Kazan State Medical University, Head nephrologist of TR HM, Honored Doctor of TR and RF (**Kazan, Russia**), e-mail: osigit@rambler.ru; RSCI Author ID: 527686; **H-index** (RSCI) = **10**; **H-index** (Scopus) = **2**; **WoS** = **1**

Soloviev Andrey G., D. Med. Sci., Prof., Head of the Department of psychiatry and psychology of Northern State Medical University (**Arkhangelsk, Russia**), Honored worker of higher school, e-mail: ASoloviev1@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-0350-1359; SCOPUS Author ID: 7103242976; WOS Research ID O-8644-2016; SPIN 2952-0619; **H-index** (RSCI) = **37**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **WoS** = **3**; E-library AuthorID: 635504

Available on the websites: web: <http://www.vskmjournals.org>; www.kazangmu.ru; www.elibrary.ru; www.cyberleninka.ru; <https://twitter.com/vskmjournals>

The manuscripts are not given back, any copy without editorial board's written permission is not allowed. All rights reserved. Advertiser is responsible for publicity's content. All medicines, medical products and medical equipment, mentioned in publication, have registration certificates.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Буккальная уретеропластика при рецидивных протяженных стриктурах и облитерациях верхних мочевых путей – ближайшие и отдаленные результаты операции
Волков А.А. (Россия, Ростов-на-Дону), **Будник Н.В.** (Россия, Ростов-на-Дону), **Меметов С.С.** (Россия, Ростов-на-Дону), **Мустапаев И. Д.** (Россия, Ростов-на-Дону), **Никитина М. А.** (Россия, Ростов-на-Дону) 7

Тромбоцитопения и С-реактивный белок как маркеры геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной острой почечной недостаточностью
Галимова С.Ш. (Россия, Уфа), **Абдрахманова Н.И.** (Россия, Уфа), **Себякина И.Д.** (Россия, Москва), **Галимов Ш.Н.** (Россия, Уфа), **Мочалов К.С.** (Россия, Уфа), **Галимов К.Ш.** (Россия, Москва), **Федоровцева Ж.Г.** (Россия, Уфа), **Садыкова А.Р.** (Россия, Екатеринбург), **Галимова Э.Ф.** (Россия, Уфа), **Литвицкий П.Ф.** (Россия, Москва) 13

Модификация SWOT-анализа для исследования условий деятельности фармацевтического дистрибьютора
Горячев А.Б. (Россия, Москва), **Урусова Л.Х.** (Россия, Пятигорск), **Кабакова Т.И.** (Россия, Пятигорск), **Кувшинова Н.Н.** (Россия, Москва), **Афанасьев О.Н.** (Россия, Москва), **Лемещенко Е.Ю.** (Россия, Москва) 19

Прогностическое значение фекальных маркеров в диагностике аксиального спондилоартрита, ассоциированного с болезнью Крона
Давыдов Д.А. (Россия, Санкт-Петербург), **Марченко В.Н.** (Россия, Санкт-Петербург), **Кузнецова Д.А.** (Россия, Санкт-Петербург), **Лалин С.В.** (Россия, Санкт-Петербург), **Рубинштейн А.А.** (Россия, Санкт-Петербург), **Цукина О.Б.** (Россия, Санкт-Петербург) 28

Влияние курса химиотерапии туберкулеза органов дыхания на способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек
Золотов А.Н. (Россия, Омск), **Новиков Д.Г.** (Россия, Омск), **Дьяченко Е.И.** (Россия, Омск), **Мордык А.В.** (Россия, Омск), **Романова М.А.** (Россия, Омск), **Индутный А.В.** (Россия, Омск), **Кириченко Н.А.** (Россия, Омск), **Холоденко А.О.** (Россия, Омск), **Перескок А.В.** (Россия, Омск) 37

Схема маршрутизации пациентов со злокачественными новообразованиями в частной медицинской организации
Минаева А.К. (Россия, Москва), **Лисаев Д.А.** (Россия, Москва), **Коновалов О.Е.** (Россия, Москва), **Шулаев А.В.** (Россия, Казань), **Пак В.И.** (Россия, Москва) 43

Влияние ингаляционного сальбутамола на спектр выдыхаемого воздуха у взрослых пациентов с муковисцидозом
Мустафина М.Х. (Россия, Москва), **Красовский С.А.** (Россия, Москва), **Силантьев А.С.** (Россия, Москва), **Суворов А.Ю.** (Россия, Москва), **Копылов Ф.Ю.** (Россия, Москва) 49

Иммуногенетические характеристики клинического течения псориаза обыкновенного у жителей Кемеровской области
Романова Е.Л. (Россия, Кемерово), **Шабалдин А.В.** (Россия, Кемерово), **Белов Е.Г.** (Россия, Кемерово), **Стрига Л.В.** (Россия, Кемерово), **Яковлева А.А.** (Россия, Кемерово), **Шевченко Е.А.** (Россия, Кемерово), **Шабалдина Е.В.** (Россия, Кемерово) 56

Морфологическая картина острого почечного повреждения у детей раннего возраста после кардиохирургических операций
Хайдаров А.Э. (Узбекистан, Ташкент), **Мардонов Ж.Н.** (Узбекистан, Ташкент), **Собиров Д.М.** (Узбекистан, Ташкент), **Халикулов Х.Г.** (Узбекистан, Ташкент), **Ирматов С.Х.** (Узбекистан, Ташкент) 65

Эффективность блокады перикапсулярных групп нервов при переломах проксимального отдела бедренной кости
Шарипова В.Х. (Узбекистан, Ташкент), **Абдулхамидов А.А.** (Узбекистан, Фергана), **Алимов А.Х.** (Узбекистан, Ташкент) 71

ОБЗОРЫ

Головные боли при мальформации Киари
Саковец Т.Г. (Россия, Казань), **Богданов Э.И.** (Россия, Казань) 78

Коморбидность как фактор развития гастродуоденальных язв у пациентов пожилого и старческого возрастов
Сахабетдинова К.Н. (Россия, Казань), **Сахабетдинов Б.А.** (Россия, Казань), **Амиров Н.Б.** (Россия, Казань) 84

ИЗ ПРАКТИЧЕСКОГО ОПЫТА

Этапная резекция печени по технологии ALPPS – инновационный метод хирургического лечения множественных метастазов колоректального рака в печень
Анисимов А.Ю. (Россия, Казань), **Мавлонов Ф.Б.** (Таджикистан, Душанбе) 97

Применение расчетов в реконструктивной хирургии статической деформации переднего отдела стопы (клинический случай)
Леонова С.Н. (Россия, Иркутск), **Усольцев И.В.** (Россия, Иркутск), **Косарева М.А.** (Россия, Иркутск), **Васильев В.Ю.** (Россия, Иркутск) 105

Внутренний панкреатический свищ у пациента с острым деструктивным панкреатитом на фоне системных заболеваний соединительной ткани
Лукашев А.Д. (Россия, Казань), **Курочкин С.В.** (Россия, Казань), **Тагиров М.Р.** (Россия, Казань), **Закирова Э.Б.** (Россия, Казань), **Макаров Д.В.** (Россия, Казань) 112

Синдром мобильных когтеобразных пальцев стопы (Checkrein deformity) (клинический случай)
Усольцев И.В. (Россия, Иркутск), **Леонова С.Н.** (Россия, Иркутск), **Губарь И.Е.** (Россия, Иркутск), **Васильев В.Ю.** (Россия, Иркутск) 120

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Медико-организационные аспекты оптимизации работы приемного отделения больницы скорой медицинской помощи
Банин И.Н. (Россия, Воронеж), **Коновалов О.Е.** (Россия, Москва), **Шулаев А.В.** (Россия, Казань), **Бреусов А.В.** (Россия, Курск) 128

Тенденции демографических процессов: брачности, разводимости и рождаемости – на территории Курской области в период с 2012 по 2022 год
Бреусов А.В. (Россия, Курск), **Рындина В.В.** (Россия, Курск), **Солянина В.А.** (Россия, Курск), **Шулаев А.В.** (Россия, Казань), **Олейникова Т.А.** (Россия, Курск), **Степанова А.В.** (Россия, Курск) 134

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ – КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Изучение митохондриальной токсичности парацетамола и его метаболита NAPQI
Власова Ю.А. (Россия, Санкт-Петербург), **Батракова К.В.** (Россия, Санкт-Петербург), **Голованова Н.Э.** (Россия, Санкт-Петербург), **Тувалева Л.С.** (Россия, Уфа), **Курамшина О.А.** (Россия, Уфа), **Нигматуллин Р.Х.** (Россия, Уфа), **Гришина А.Р.** (Россия, Санкт-Петербург), **Усачева К.В.** (Россия, Санкт-Петербург) 141

Особенности ремоделирования костной ткани при применении антисмысловых олигонуклеотидов в модели ревматоидного артрита
Макалиш Т.П. (Россия, Симферополь), **Головкин И.О.** (Россия, Симферополь), **Маслова Г.В.** (Россия, Симферополь), **Пилявский Н.Н.** (Россия, Симферополь), **Марулова А.В.** (Россия, Симферополь) 146

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

Кафедра общественного здоровья и здравоохранения Приволжского исследовательского медицинского университета – историческая кузница научных кадров – организаторов здравоохранения (К 125-летию со дня рождения Софии Израилевны Скундной)
Гурвич Н.И. (Россия, Нижний Новгород), **Коптева Л.Н.** (Россия, Нижний Новгород), **Перевезенцев Е.А.** (Россия, Нижний Новгород), **Кафидова Т.И.** (Россия, Нижний Новгород), **Постникова А.Д.** (Россия, Нижний Новгород), **Баранов А.Д.** (Россия, Нижний Новгород) 154

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

Buccal ureteroplasty for recurrent extended strictures and obliterations in the upper urinary tract: short- and long-term surgery outcomes
Volkov A.A. (Russia, Rostov-on-Don), **Budnik N.V.** (Russia, Rostov-on-Don), **Memetov S.S.** (Russia, Rostov-on-Don), **Mustapayev I.D.** (Russia, Rostov-on-Don), **Nikitina M.A.** (Russia, Rostov-on-Don) 7

Thrombocytopenia and C-reactive protein as markers of hemorrhagic fever with renal syndrome, complicated by acute kidney failure
Galimova S.Sh. (Russia, Ufa), **Abdrakhmanova N.I.** (Russia, Ufa), **Sebyakina I.D.** (Russia, Moscow), **Galimov Sh.N.** (Russia, Ufa), **Mochalov K.S.** (Russia, Ufa), **Galimov K.Sh.** (Russia, Moscow), **Fedorovtseva Zh.G.** (Russia, Ufa), **Sadykova A.R.** (Russia, Ekaterinburg), **Galimova E.F.** (Russia, Ufa), **Litvitskii P.F.** (Russia, Moscow) 13

Modified SWOT analysis to investigate the operational environment of a pharmaceutical distributor
Goryachev A.B. (Russia, Moscow), **Urusova L.Kh.** (Russia, Pyatigorsk), **Kabakova T.I.** (Russia, Pyatigorsk), **Kuvshinova N.N.** (Russia, Moscow), **Afanasiev O.N.** (Russia, Moscow), **Lemeshchenko E.Yu.** (Russia, Moscow) 19

Prognostic value of fecal markers in the diagnosis of axial spondyloarthritis associated with Crohn's disease
Davydov D.A. (Russia, Saint Petersburg), **Marchenko V.N.** (Russia, Saint Petersburg), **Kuznetsova D.A.** (Russia, Saint Petersburg), **Lapin S.V.** (Russia, Saint Petersburg), **Rubinstein A.A.** (Russia, Saint Petersburg), **Shchukina O.B.** (Russia, Saint Petersburg) 28

Influence of respiratory tuberculosis chemotherapy on the ability of neutrophils to form extracellular traps
Zolotov A.N. (Russia, Omsk), **Novikov D.G.** (Russia, Omsk), **Dyachenko E.I.** (Russia, Omsk), **Mordyk A.V.** (Russia, Omsk), **Romanova M.A.** (Russia, Omsk), **Indutny A.V.** (Russia, Omsk), **Kirichenko N.A.** (Russia, Omsk), **Holodenko A.O.** (Russia, Omsk), **Pereskok A.V.** (Russia, Omsk) 37

Routing plan for patients with malignant neoplasms in a private medical organization
Minaeva A.K. (Russia, Moscow), **Lisaev D.A.** (Russia, Moscow), **Konovalov O.E.** (Russia, Moscow), **Shulaev A.V.** (Russia, Kazan), **Pak V.I.** (Russia, Moscow) 43

Effect provided by inhaled salbutamol on exhaled breath signatures in adult patients with cystic fibrosis
Mustafina M.Kh. (Russia, Moscow), **Krasovsky S.A.** (Russia, Moscow), **Silant'ev A.S.** (Russia, Moscow), **Suvorov A.Yu.** (Russia, Moscow), **Kopylov Ph.Yu.** (Russia, Moscow) 49

Immunogenetic characteristics of the clinical course of psoriasis vulgaris in the inhabitants of Kemerovo region
Romanova E.L. (Russia, Kemerovo), **Shabaldin A.V.** (Russia, Kemerovo), **Belov Ye.G.** (Russia, Kemerovo), **Striga L.V.** (Russia, Kemerovo), **Yakovleva A.A.** (Russia, Kemerovo), **Shevchenko E.A.** (Russia, Kemerovo), **Shabaldina E.V.** (Russia, Kemerovo) 56

Morphological picture of acute kidney injury in young children after cardiac surgery
Khaydarov A.E. (Uzbekistan, Tashkent), **Mardonov J.N.** (Uzbekistan, Tashkent), **Sobirov D.M.** (Uzbekistan, Tashkent), **Khalikulov Kh.G.** (Uzbekistan, Tashkent), **Irmatov S.Kh.** (Uzbekistan, Tashkent) 65

Effectiveness of pericapsular nerve group block in proximal femoral fractures
Sharipova V.H. (Uzbekistan, Tashkent), **Abdulhamidov A.A.** (Uzbekistan, Ferghana), **Alimov A.H.** (Uzbekistan, Tashkent) 71

REVIEWS

Headaches in Chiari malformation
Sakovets T.G. (Russia, Kazan), **Bogdanov E.I.** (Russia, Kazan) 78

Comorbidity as a factor of gastroduodenal ulcer development in elderly and senile patients
Sakhabetdinova K.N. (Russia, Kazan), **Sakhabetdinov B.A.** (Russia, Kazan), **Amirov N.B.** (Russia, Kazan) 84

PRACTICAL EXPERIENCE

Staged liver resection using ALPPS technology: an innovative surgical technique for the treatment of multiple colorectal liver metastases
Anisimov A.Yu. (Russia, Kazan), **Mavlonov F.B.** (Tajikistan, Dushanbe) 97

Using calculations in the reconstructive surgery of static forefoot deformity (case report)
Leonova S.N. (Russia, Irkutsk), **Usoltsev I.V.** (Russia, Irkutsk), **Kosareva M.A.** (Russia, Irkutsk), **Vasilev V.Y.** (Russia, Irkutsk) 105

Internal pancreatic fistula in a patient with acute destructive pancreatitis associated with systemic connective tissue diseases
Lukashew A.D. (Russia, Kazan), **Kurochkin S.V.** (Russia, Kazan), **Tagirov M.R.** (Russia, Kazan), **Zakirova E.B.** (Russia, Kazan), **Makarov D.V.** (Russia, Kazan) 112

Mobile claw toe syndrome (Checkrein deformity): a clinical case
Usoltsev I.V. (Russia, Irkutsk), **Leonova S.N.** (Russia, Irkutsk), **Gubar I.E.** (Russia, Irkutsk), **Vasilev V.Yu.** (Russia, Irkutsk) 120

ORGANIZATION OF HEALTHCARE

Medical and organizational aspects of optimizing the admitting department activities in an emergency hospital
Banin I.N. (Russia, Voronezh), **Konovalov O.E.** (Russia, Moscow), **Shulaev A.V.** (Russia, Kazan), **Breusov A.V.** (Russia, Kursk) 128

Trends in demographic processes: marriage, divorce, and birth rates within the Kursk region in 2012–2022
Breusov A.V. (Russia, Kursk), **Ryndina V.V.** (Russia, Kursk), **Solyanina V.A.** (Russia, Kursk), **Shulaev A.V.** (Russia, Kazan), **Oleynikova T.A.** (Russia, Kursk), **Stepanova A.V.** (Russia, Kursk) 134

EXPERIMENTAL STUDIES – TO CLINICAL MEDICINE

Studying the mitochondrial toxicity of paracetamol and its metabolite NAPQI
Vlasova Yu.A. (Russia, Saint Petersburg), **Batrakova K.V.** (Russia, Saint Petersburg), **Golovanova N.E.** (Russia, Saint Petersburg), **Tuvaleva L.S.** (Russia, Ufa), **Kuramshina O.A.** (Russia, Ufa), **Nigmatullin R.Kh.** (Russia, Ufa), **Grishina A.R.** (Russia, Saint Petersburg), **Usacheva K.V.** (Russia, Saint Petersburg) 141

Features of bone remodeling during the use of antisense oligonucleotides in a rheumatoid arthritis model
Makalish T.P. (Russia, Simferopol), **Golovkin I.O.** (Russia, Simferopol), **Maslova G.V.** (Russia, Simferopol), **Pilyavsky N.N.** (Russia, Simferopol), **Marulova A.V.** (Russia, Simferopol) 146

ANNIVERSARIES

Department of public health and healthcare of the privolzhsky research medical university: a historical forge of research personnel – healthcare professionals (On the occasion of the 125th anniversary of the birth of Sophia I. Skundina)
Gurvich N.I. (Russia, Nizhny Novgorod), **Kopteva L.N.** (Russia, Nizhny Novgorod), **Perevezentsev E.A.** (Russia, Nizhny Novgorod), **Kafidova T.I.** (Russia, Nizhny Novgorod), **Postnikova A.D.** (Russia, Nizhny Novgorod), **Baranov A.D.** (Russia, Nizhny Novgorod) 154



БУККАЛЬНАЯ УРЕТЕРОПЛАСТИКА ПРИ РЕЦИДИВНЫХ ПРОТЯЖЕННЫХ СТРИКТУРАХ И ОБЛИТЕРАЦИЯХ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ – БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАЦИИ

ВОЛКОВ АНДРЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-8374-191X; Scopus Author ID: 57197444695, канд. мед. наук, начальник хирургического центра ГБУ РО «Госпиталь для Ветеранов Войн», Российская Федерация, 344020, г. Ростов-на-Дону, ул. 26 линия, 27. E-mail: Volkov73a@bk.ru

БУДНИК НИКОЛАЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-9672-2571; канд. мед. наук, начальник ГБУ РО «Госпиталь для Ветеранов Войн», Российская Федерация, 344020, г. Ростов-на-Дону, ул. 26 линия, 27. E-mail: budnik@rambler.ru

МЕМЕТОВ СЕРВИР СЕИТЯГЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-9672-2571; докт. мед. наук, профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья (с курсом информационных компьютерных технологий в здравоохранении и медицине), ФГБОУ ВО «Ростовский Государственный Медицинский Университет» Минздрава РФ, Российская Федерация, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; заместитель начальника ГБУ РО «Госпиталь для Ветеранов Войн» по клинико-экспертной работе, Российская Федерация, 344020, г. Ростов-на-Дону, ул. 26 линия, 27. E-mail: memetov.57@mail.ru

МУСТАПАЕВ ИРБАЙХАН ДАНИЯЛОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-4974-4310; врач-уролог хирургического центра ГБУ РО «Госпиталь для Ветеранов Войн», Российская Федерация, 344020, г. Ростов-на-Дону, ул. 26 линия, 27. E-mail: lrba83@mail.ru

НИКИТИНА МАРГАРИТА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0009-0003-3581-1583; студентка 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Ростовский Государственный Медицинский Университет» Минздрава РФ, Российская Федерация, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: panda.romashko@yandex.ru

Реферат. Введение. Буккальная уретеропластика является операцией, в последние годы все чаще применяемой в реконструктивной урологии. Ее роль становится особенно важной в связи с ростом количества стриктур верхних мочевых путей, возникающих на фоне широкого применения эндоурологических методик. В статье представлен собственный опыт использования слизистой ротовой области в хирургическом лечении рецидивных протяженных стриктур и облитераций верхних мочевых путей. **Цель.** Изучить ближайшие и отдаленные результаты буккальной уретеропластики, осложнения этой операции и методы их коррекции. **Материалы и методы.** Изучены результаты лечения 37 больных, которым выполнено 40 буккальных уретеропластик. Вмешательства различались по доступу, методике операции и способу реваскуляризации буккального графта. Послеоперационные осложнения были оценены согласно классификации хирургических осложнений Clavien-Dindo. **Результаты и их обсуждение.** Послеоперационные ранние осложнения выявлены у 16 человек (42,1 %), и поздние – у 10 больных (26,3 %). Все осложнения были I-III в степеней согласно классификации. Полученные результаты показывают отсутствие тяжелых осложнений у больных в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах, а также небольшое количество рецидивов обструкции. Эффективность операции составила 91,2 %, все рецидивы в дальнейшем успешно ликвидированы. **Выводы.** Буккальная уретеропластика является вмешательством, имеющим небольшое количество тяжелых осложнений и рецидивов, и ее применение возможно для устранения обструкции верхних мочевых путей.

Ключевые слова: уретеропластика буккальным графтом, буккальный графт, протяженная стриктура мочеточника, протяженная облитерация мочеточника.

Для ссылки: Волков А.А., Будник Н.В., Меметов С.С., [и др.]. Буккальная уретеропластика при рецидивных протяженных стриктурах и облитерациях верхних мочевых путей – ближайшие и отдаленные результаты операции // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 6. – С.7–12. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).7-12.

BUCCAL URETEROPLASTY FOR RECURRENT EXTENDED STRICTURES AND OBLITERATIONS IN THE UPPER URINARY TRACT: SHORT- AND LONG-TERM SURGERY OUTCOMES

VOLKOV ANDREY A., ORCID ID: 0000-0001-8374-191X; Scopus Author ID: 57197444695, Cand. sc. med., Head of the Surgical Center, Hospital for War Veterans, 27 26-ya liniya str., 344020 Rostov-on-Don, Russia. E-mail: Volkov73a@bk.ru

BUDNIK NIKOLAY V., ORCID ID: 0000-0002-9672-2571; Cand. sc. med., Head of the Hospital for War Veterans, 27 26-ya liniya str., 344020 Rostov-on-Don, Russia. E-mail: budnik@rambler.ru

MEMETOV SERVIR S., ORCID ID: 0000-0002-9672-2571; Dr. sc. med., Professor at the Department of Healthcare Organization and Public Health (with a course in Computer Information Technologies in Healthcare and Medicine), Rostov State Medical University, 29 Nakhichevansky lane, 344022 Rostov-on-Don, Russia; Deputy Head of the Hospital for War Veterans, 27 26-ya liniya, 344020 Rostov-on-Don, Russia. E-mail: memetov.57@mail.ru

MUSTAPAYEV IRBAIKHAN D., ORCID ID: 0000-0003-4974-4310; Urologist at the Surgical Center, Hospital for War Veterans, 27 26-ya liniya, 344020 Rostov-on-Don, Russia. E-mail: Irba83@mail.ru

NIKITINA MARGARITA A., ORCID ID: 0009-0003-3581-1583; 6th-year student at the Pediatric Faculty, Rostov State Medical University, 29 Nakhichevsky lane, 344022 Rostov-on-Don, Russia. E-mail: panda.romashko@yandex.ru

Abstract. Introduction. Buccal ureteroplasty is an operation that has been increasingly used in reconstructive urology in recent years. Its role becomes especially important due to the growing number of strictures of the upper urinary tract, which arise in association with the widespread use of endourological techniques. The article presents our own experience of using the oral mucosa in the surgical treatment of recurrent extended strictures and obliterations in the upper urinary tract. **Aim.** To study the short- and long-term outcomes of buccal ureteroplasty, complications of this operation, and methods for their correction. **Materials and Methods.** The treatment outcomes were studied in 37 patients who underwent 40 buccal ureteroplasties. The interventions differed in accesses, surgical techniques, and buccal graft revascularization methods. Postoperative complications were assessed according to the Clavien-Dindo classification of surgical complications. **Results and Discussion.** Early postoperative complications were detected in 16 patients (42.1%), and late complications in 10 patients (26.3%). All complications were Grades 1-23b according to this classification. The results obtained show that there were no severe complications in patients in the early and late postoperative periods, and there was a small number of obstruction relapses. Surgery efficacy was 91.2%; all subsequent relapses were successfully eliminated. **Conclusions.** Buccal ureteroplasty is an intervention that has a small number of severe complications and relapses and can be used to eliminate obstruction in the upper urinary tract.

Keywords: buccal graft ureteroplasty, buccal graft, extended ureteral stricture, extended obliteration of the ureter.

For reference: Volkov AA, Budnik NV, Memetov SS, et al. Buccal ureteroplasty for recurrent extended strictures and obliterations in the upper urinary tract: Short- and long-term surgery outcomes. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (6): 7-12. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).7-12.

Введение. Прогресс в урологии в настоящее время происходит, прежде всего, в направлении снижения инвазивности хирургического вмешательства при сохранении результата, который является схожим с более травматичными операциями, либо даже превосходящим его. С другой стороны, эндоскопическая хирургия верхних мочевых путей неизбежно приводит к увеличению повреждения ткани мочеточника. По современным данным, частота формирования стриктур мочеточника при уретероскопии колеблется от 5 до 24% случаев [1], выводя на первое место среди причин их образования перфорацию мочеточника и наличие вколоченных конкрементов [2], особенно при использовании энергии лазера [3].

Коррекция коротких стриктур мочеточника (до 1 см) возможна с использованием эндоскопической техники. В то же время реконструктивные операции (заместительная уретеропластика) превосходят эндоурологические с точки зрения эффективности вмешательства [4,5]. Одним из перспективных направлений в заместительной уретеропластике является использование слизистой ротовой полости – буккального графта (БГ), показавшее свою эффективность [6,7,8].

Целью исследования явилось изучение ближайших и отдаленных результатов реконструкции верхних мочевых путей (ВМП) с использованием слизистой ротовой полости, основываясь на собственном опыте буккальных уретеропластик.

Материалы и методы. Буккальная уретеропластика (БУ) выполнена нами у 37 больных в период с 2013 по 2022 года. Пациентам выполнено 40 БУ – одной больной выполнена двусторонняя операция, и двое пациентов прооперированы повторно по поводу возникшего рецидива после первичной операции. В 7 случаях (18,4%) в патологический процесс оказалась вовлечена нижняя треть мочеточника, в 8 случаях (21,1%) – нижняя треть и устье мочеточника, у 7 (18,4%) больных была поражена средняя треть. Обструкция в верхней трети мочеточника выявлена

в 6 случаях (15,8%), сочетанное поражение верхней трети мочеточника и лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС) было в 10 (26,3%) случаях. В 20 (52,6%) случаях была поражена правая почечно-мочеточниковая единица (ПМЕ), в 18 (47,4%) – левая ПМЕ.

Средний возраст больных был 48±15 лет (Me [Q₁;Q₃]: 47,5 [35,5;61], min-max 25 – 90 лет). Средний срок от начала заболевания до поступления больных в стационар для выполнения БУ составил 28,4±17,5 мес. (Me [Q₁;Q₃]: 16 [8;38], min-max 2 – 118 мес.). Только в 4 (10,5%) случаях ранее не производилось постоянное дренирование мочевых путей. У 25 (65,8%) больных почка дренировалась путем нефростомы, в 9 (23,7%) случаях применялся постоянный мочеточниковый стент.

Проведенные нами БУ различались по доступу, методике операции и способу реваскуляризации БГ (таблица 1).

Формирование базы данных больных проводилось при помощи электронных таблиц MS Excel 16.0 (производитель Microsoft, США). Статистический анализ осуществлялся с использованием программы IBM SPSS Statistic 26.0 (Производитель США). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (так как число исследуемых менее 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD) в виде M±SD. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (25% и 75%, [Q₁; Q₃]). Для описания параметрических (категориальных) данных применялись абсолютные значения (количество человек) и относительное значение (частота встречаемости, %). Сравнительный анализ категориальных данных проводился при помощи точного критерия Фишера и/или хи-квадрат (χ²) Пирсона. В случаях, когда было p<0,05, различия

Характеристика буккальных уретеропластик

Characteristics of buccal ureteroplasties

Показатели	Варианты	Абс. (%)	95% ДИ
Методика операции	Onlay	22 (57,9)	40,8 – 73,7
	Тубуляризация	13 (34,2)	19,6 – 51,4
	Аугментационный анастомоз	3 (7,9)	1,7 – 21,4
Доступ	Открытый	16 (42,1)	26,3 – 59,2
	Лапароскопический	22 (57,9)	40,8 – 73,7
Метод реваскуляризации буккального графта	Пояснично-подвздошная мышца	10 (26,3)	13,4 – 43,1
	Сальник	20 (52,6)	35,8 – 69,0
	Пояснично-подвздошная мышца + сальник	8 (21,1)	9,6 – 37,3

считались статистически значимыми, в противном случае различия были статистически не значимы.

Результаты и их обсуждение. Средний срок наблюдения пациентов после операции составил $23 \pm 15,5$ мес. (Me [Q₁;Q₃]: 20,5 [12;36], min-max 3 – 58 мес.). Послеоперационные осложнения были разделены на ранние (произошедшие на период нахождения больного в стационаре) и поздние (возникшие после выписки пациента). Как осложнение расценивалось любое изменение в стандартном течении послеоперационного периода, а не только необходимость хирургического вмешательства.

Количество ранних осложнений составило 16, что не соответствовало количеству больных, так как у одного больного могло быть более одного осложнения, а количество операций также превышало количество человек. Таким образом, доля осложнений от общего рассчитывалась от количества БУ.

В 2 (5,3%) случаях после операции на 4 и 5 сутки послеоперационного периода произошла миграция мочеточникового стента, что у одного из больных стало причиной появления выделения мочи по страховому дренажу (рис. 1). Данные осложнения ликвидированы в первом случае дислокацией стента, во втором – рестентированием.

Длительное выделение мочи по страховому дренажу мы наблюдали после 5 операций (13,2%). У одного больного, как уже было показано, это было связано с миграцией стента, остальные четверо – это больные, которым выполнена БУ с использованием тубулярного БГ. Осложнение было ликвидировано дислокацией страхового дренажа от области выполненного анастомоза. Установлено, что все 3 больных, у которых возник рецидив обструкции после БУ, были из этой группы. При сравнении лапароскопического и открытого способов БУ не получено статистически значимых различий по показателю выделения мочи по дренажу ($p = 0,061$). Однако все больные с этим осложнением были оперированы лапароскопическим способом.

У одной (2,6 %) больной после открытой БУ нижней трети мочеточника тубулярным графтом в послеоперационном периоде развилось ущемление вентральной грыжи передней брюшной стенки в области ранее выполненных абдоминальных операций. Больная прооперирована на 4 сутки после БУ по поводу ущемления с хорошим результатом.

У 1 больной (2,6%), в послеоперационном периоде развилось обострение хронического панкреатита, у другой женщины (2,6 %) диагностирован псевдомембранозный колит, что в обоих случаях потребовало проведения дополнительной лекарственной терапии. Двое (5,3 %) больных перенесли атаку пиелонефрита, что привело к изменению тактики антибактериальной терапии, которая также понадобилась 1 больной (2,6 %) с раневой инфекцией. Из послеоперационных осложнений также можно отметить анемию у 4 (10,5 %) больных, которая в одном случае корректировалась препаратами крови, в остальных – препаратами железа. Послеоперационная анемия наблюдалась только у больных, которым выполнена БУ открытым доступом, различия данного показателя при сравнении с лапароскопическим доступом БУ были статистически значимы ($p = 0,025$). У трех больных (7,9 %) наблюдалась



Рисунок 1. Ранее послеоперационное осложнение – миграция мочеточникового стента на 4 сутки после буккальной уретеропластики

Figure 1. Early postoperative complication: Migration of the ureteral stent on the 4th day after buccal ureteroplasty

гипертермия свыше 38 градусов более суток, что привело к назначению дополнительной терапии.

При разделении ранних осложнений по степеням согласно классификации хирургических осложнений Clavien-Dindo получены следующие данные – *таблица 2*.

Согласно данным таблицы 2, тяжелые осложнения и летальные исходы в раннем послеоперационном периоде у больных после БУ отсутствовали.

На основании опыта ведения больных после БУ, нами были унифицированы критерии неосложненного течения раннего послеоперационного периода для данной операции, включающие в себя: стандартную лекарственную поддержку; наличие выделяемой мочи по страховому дренажу не более 2 суток менее 50 мл; повышение температуры тела до 38° С без озноба не более 2 суток; отсутствие дислокации мочеточникового стента; отсутствие осложнений со стороны ротовой полости.

При изучении отдаленных осложнений после БУ получены следующие данные. У двоих (5,3%) больных пожилого возраста с ожирением и неоднократными предыдущими оперативными вмешательствами на брюшной полости возникли вентральные грыжи передней брюшной стенки после выполненной БУ открытым доступом (8 и 9 месяцы наблюдения). Женщинам выполнено грыжесечение, пластика дефекта сетчатым эндопротезом. У 2 (5,3%) больных диагностировано образование конкрементов в просвете мочевых путей в области трансплантированного БГ (24 и 6 месяцев наблюдения). Данные больные длительно страдали мочекаменной болезнью и хронической инфекцией мочевых путей, им выполнена контактная уретеролитотрипсия. У части больных – 4 (10,5%) случая, после операции отмечались стент-ассоциированные симптомы, которые выражались в частом, болезненном мочеиспускании, терминальной гематурии, в некоторых случаях – в выраженном болевом синдроме. Во всех этих случаях дополнительно длительно назначались альфа-адреноблокаторы, при необходимости – нестероидные противовоспалительные препараты. После удаления мочеточникового стента данные явления исчезли. В двух случаях (5,3%) проведена

антибактериальная терапия по поводу обострения пиелонефрита со стороны оперированной почечно-мочеточниковой единицы.

Отдельно можно выделить осложнения в ротовой полости, которые могут возникать у больных после забора БГ. Мы наблюдали 1 пациентку (2,6 %), у которой длительно сохранялись парестезии в области реципиентного ложа, а также трудности при открывании ротовой полости, связанные с формированием избыточной рубцовой ткани. Данное осложнение, возможно, было связано с ушиванием слизистой ротовой полости после забора БГ, которое мы больше не применяли. Осложнение было ликвидировано лечением у стоматолога. В 11 (28,9 %) случаях у больных сохраняется остаточный гидронефроз с оперированной стороны. Наличие гидронефроза при отсутствии его отрицательной динамики и при проходимости области анастомоза мы не относили к осложнениям послеоперационного периода, так как у многих больных до БУ наблюдалась длительная обструкция ВМП, приведшая к гипердилатации чашечно-лоханочного сегмента С.

Классифицируя поздние осложнения БУ по шкале Clavien-Dindo, мы не наблюдали тяжелых осложнений, связанных с данной операцией (*таблица 3*).

Проведение сравнительного анализа результатов хирургического лечения больных, которым выполнена БУ лапароскопическим или открытым методом, показало отсутствие статистически значимых различий по параметру “отдаленные осложнения”. Однако такое осложнение, как стент-ассоциированные симптомы встречалось только у больных после лапароскопической БУ – 4 (18,2 %) человека, а атака пиелонефрита – только у больных после открытой БУ – 3 (18,8 %) случая.

У больных после БУ возникло 3 (7,9 %) первичных рецидива (*рисунок 2*). Все рецидивы возникли у больных, которым выполнялась лапароскопическая БУ тубулярным графтом, хотя это и не показало статистически значимых различий ($p = 0,249$) между способами операции. Однако, при сравнении методики, больные, которым выполнена БУ тубулярным графтом, показали статистически значимую разницу с больными после onlay БУ: 3 (23,1 %) пациента против 0 (0,0 %) ($p = 0,044$).

Таблица 2

Осложнения по классификации хирургических осложнений Clavien-Dindo в раннем послеоперационном периоде буккальной уретеропластики

Table 2

Buccal ureteroplasty complications according to the Clavien-Dindo classification of surgical complications in the early postoperative period

Степень осложнений по Clavien-Dindo	Абс (%)	95% ДИ
I	9 (23,7)	9,6 – 37,3
II	4 (10,5)	2,9 – 24,8
IIIa	-	-
IIIb	3 (7,9)	1,7 – 21,4
IV	-	-
V	-	-

Таблица 3

Осложнения буккальной уретеропластики по классификации хирургических осложнений Clavien-Dindo в отдаленном послеоперационном периоде

Table 3

Buccal ureteroplasty complications according to the Clavien-Dindo classification of surgical complications in the long-term postoperative period

Степень осложнений по Clavien-Dindo	Абс (%)	95% ДИ
I	6 (15,8)	7,7 – 34,3
II	-	-
IIIa	-	-
IIIb	4 (10,5)	2,9 – 24,8
IV	-	-
V	-	-

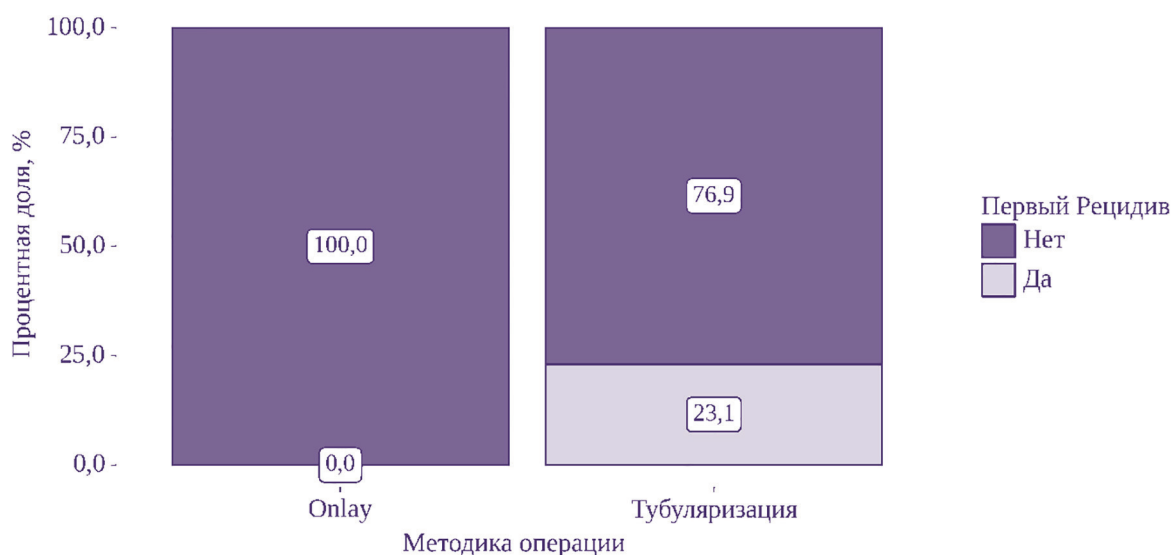


Рисунок 2. Первичный рецидив у больных после буккальной уретеропластики, выполненной по различным методикам
 Figure 2. Primary relapse in patients after buccal ureteroplasty performed using various techniques

Двум больным после рецидива выполнена эндоуретеротомия и одному повторная пластика мочеточника с использованием слизистой ротовой полости. У одного мужчины после эндоуретеротомии развился повторный рецидив и также была выполнена БУ. В результате у всех больных достигнуто восстановление проходимости ВМП.

Буккальная уретеропластика применяется в практической урологии уже около 25 лет [9] и в последнее десятилетие наблюдается значительный рост публикаций, в которых уже описываются результаты хирургического лечения достаточно крупных групп больных, особенно с применением лапароскопической и роботической техники [10]. Мнение отдельных авторов о данной операции, как о вмешательстве, которое показано только для стриктур пиелоуретерального сегмента, верхней и средней трети мочеточника длиной 2 – 6 см, выполненных по методике onlay [6], по нашему мнению, является спорным. Имеется достаточное количество публикаций, описывающих возможность выполнения БУ на любом уровне верхних мочевых путей [11,12,13,14]. Применение тубулярного буккального графта, возможно, приводит к увеличению количества рецидивов обструкции мочевых путей, но является оправданным при определенных клинических ситуациях [15,13,16,17,12]. В литературе редко встречается описание осложнений после этой операции, практически нет упоминания про рецидивы обструкции ВМП, первичная эффективность БУ во многих публикациях достигает 100 % [18]. Neijkoor В. И Кахокеһг АА. (2020), в своем обзоре оценили эффективность и безопасность уретеропластики графтом слизистой ротовой полости. Авторы изучили публикации, описывающие 72 случая БУ. Из них 34 операции были выполнены открытым доступом, а 38 вмешательств – с использованием роботизированного подхода. Общий показатель успеха составил 66 из 72 (91,6%), что составляет 32 из 34 (94,1%)

и 34 из 38 (89,5%) открытых БУ и роботизированных соответственно. Частота осложнений составила 15 из 60 (25%) для всех зарегистрированных осложнений, при этом только 5% (3/60) случаев осложнений оценивались по шкале Клавьен-Диндо ≥ 3 [19].

Возможно, буккальная уретеропластика при первичных стриктурах ВМП и имеет незначительное количество послеоперационных осложнений и отсутствие рецидивов обструктивной уropатии, но в наших случаях данная операция выполнена больным, которые перенесли неоднократные вмешательства в данной области и имеющим выраженную коморбидную патологию, что всегда сопряжено с риском возможных осложнений.

Заключение. Использование буккального графта в хирургическом лечении рецидивных протяженных стриктур и облитераций верхних мочевых путей является возможным и имеет хорошие ближайшие и отдаленные результаты. Отсутствие тяжелых осложнений и небольшое количество рецидивов обструкции позволяет считать данный способ уретеропластики эффективным.

Прозрачность исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tonyali S, Yilmaz M, Tzelvels L, et al. Predictors of Ureteral Strictures after Retrograde Ureteroscopic Treatment of Impacted Ureteral Stones: A Systematic Literature Review. J Clin Med. 2023; 12 (10): 3603. DOI: 10.3390/jcm12103603

2. Roberts WW, Cadeddu JA, Micali S, et al. Ureteral stricture formation after removal of impacted calculi. *J Urol*. 1998; 159: 723–726. DOI:10.1016/S0022-5347(01)63711-X
3. Li L, Pan Y, Weng Z, et al. A Prospective Randomized Trial Comparing Pneumatic Lithotripsy and Holmium Laser for Management of Middle and Distal Ureteral Calculi. *J Endourol*. 2015; 29: 883–887. DOI: 10.1089/end.2014.0856
4. Xiong M, Zhu X, Chen D, et al. Post ureteroscopy stone surgery ureteral strictures management: A retrospective study. *Int Urol Nephrol*. 2020; 52: 841–849. DOI: 10.1007/s11255-020-02375-4
5. May PC, Hsi RS, Tran H, et al. The Morbidity of Ureteral Strictures in Patients with Prior Ureteroscopic Stone Surgery: Multi-Institutional Outcomes. *J Endourol*. 2018; 32: 309–314. DOI: 10.1089/end.2017.0657
6. Гулиев Б.Г., Авазханов Ж.П. Пластика мочеточника буккальным лоскутом: показания, техника, альтернативные методы // Урология. – 2023. – №3. – С.107–113. [Guliev BG, Avazkhanov ZhP. Plastika mochetochnika bukkal'nym loskutom: pokazaniya, tekhnika, al'ternativnyye metody [Ureteroplasty with a buccal flap: indications, technique, alternative methods]. *Urologiya [Urology]*. 2021; 3: 107-113. (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2023.3.107-113
7. Volkov AA, Budnik NV, Zuban ON, et al. Buccal ureteroplasty for recurrent extended strictures and obliterations of distal ureter. *Bulletin of RSMU*. 2020; 6: 113–120. DOI: 10.24075/brsmu.2020.079
8. Lee Z, Keehn AY, Sterling ME. A review of buccal mucosa graft ureteroplasty. *Curr Urol Rep*. 2018; 19 (4): 23. DOI: 10.1007/s11934-018-0772-5
9. Naude JH. Buccal mucosal grafts in the treatment of ureteric lesions. *BJU International*. 1999; 83: 751–754.
10. Lee M, Lee Z, Koster H, et al. Collaborative of Reconstructive Robotic Ureteral Surgery (CORRUS). Intermediate-term outcomes after robotic ureteral reconstruction for long-segment (≥ 4 centimeters) strictures in the proximal ureter: A multi-institutional experience. *Investig Clin Urol*. 2021; 62 (1): 65-71. DOI: 10.4111/icu.20200298
11. Drain A, Jun MS, Zhao LC. Robotic Ureteral Reconstruction. *Urol Clin North Am*. 2021; 48 (1): 91-101. DOI: 10.1016/j.ucl.2020.09.001
12. Kroepfl D, Loewen H, Klevecka V, Musch M. Treatment of long ureteric strictures with buccal mucosal grafts. *BJU Int*. 2010; 105 (10): 1452-1455. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08994.x
13. Трапезникова М.Ф., Базаев В.В., Шибает А.Н., [и др.]. Заместительная пластика протяженных стриктур мочеточника аутооттрансплантатом буккальной слизистой // Урология. – 2014. – № 2. – С. 16-19. [Trapeznikova MF, Bazaev VV, Shibaev AN, et al. Zamestitel'naya plastika protyazhennykh striktur mochetochnika autotransplantatom bukkal'noj slizistoj [Replacement plasty of extended strictures of the ureter with an autograft of the buccal mucosa]. *Urologiya [Urology]*. 2014; 2: 16–19. (In Russ.)].
14. Волков А.А., Зубань О.Н., Будник Н.В., [и др.]. Хирургическое лечение протяженных стриктур и облитераций мочеточника с использованием графта слизистой ротовой полости – собственный опыт // Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – № 3. – С.124-131. [Volkov AA, Zuban ON, Budnik NV, et al. Hirurgicheskoe lechenie protyazhennykh striktur i obliteracij mochetochnika s ispol'zovaniem grafta slizistoj rotovoj polosti – sobstvennyj opyt [Surgical treatment of extended strictures and ureteral obliterations using oral mucosa graft - our own experience]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya [Experimental and clinical urology]*. 2020; 3: 124-131. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-3-124-131
15. Волков А.А., Будник Н.В., Зубань О.Н., [и др.]. Буккальная уретеропластика – варианты, техники, отдаленные результаты // Исследования и практика в медицине. – 2022. – № 9 (2). – С.86-95. [Volkov AA, Budnik NV, Zuban ON, et al. Bukkal'naya ureteroplastika – varyanty, tekhniki, otdalennyye rezul'taty [Buccal ureteroplasty - options, techniques, long-term results]. *Issledovaniya i praktika v medicine [Research'n Practical Medicine Journal]*. 2022; 9 (2): 86-95. (In Russ.). DOI: 10.17709/2410-1893-2022-9-2-7
16. Badawy AA, Abolyosr A, Saleem MM, Abuzeid AM. Buccal mucosa graft for ureteral stricture substitution: initial experience. *Urology*. 2010; 76 (4): 971–975. DOI: 10.1016/j.urology.2010.03.095
17. Del Pozo Jiménez G, Castellón-Vela I, Carballido Rodríguez J. Uso de injerto de mucosa oral en el tratamiento de estenosis ureterales extensas: revisión de conjunto [Buccal mucosa graft for the treatment of long ureteral stenosis: Bibliographic review.]. *Arch Esp Urol*. 2017; 70 (4): 445-453.
18. Wang Y, Jiang Y, Zhang Z, et al. Laparoscopic ureteroplasty with oral mucosal graft for ureteral stricture: Initial experience of eighteen patients. *Asian J Surg*. 2023; 46 (2): 751-755. DOI: 10.1016/j.asjsur.2022.06.156
19. Heijkoop B, Kahokehr AA. Buccal mucosal ureteroplasty for the management of ureteric strictures: A systematic review of the literature. *Int J Urol*. 2021; 28 (2): 189-195. DOI: 10.1111/iju.14426

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ И С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК КАК МАРКЕРЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ, ОСЛОЖНЕННОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

ГАЛИМОВА САИДА ШАМИЛЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-7865-8326; ассистент кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: saida9319@mail.ru

АБДРАХМАНОВА НУРИЯ ИСКАНДАРОВНА, ORCID ID: 0009-0007-7573-7196; заведующая инфекционным отделением № 3, врач-инфекционист Республиканской клинической инфекционной больницы № 4, 450015, Россия, г. Уфа, ул. Запотоцкого, д. 37. E-mail: nuria.abdrahmanova@mail.ru

СЕБЯКИНА ИРИНА ДЕНИСОВНА, ORCID ID: 0009-0007-9707-2623; студент 6 курса ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2. E-mail: isebyakina@yandex.ru

ГАЛИМОВ ШАМИЛЬ НАРИМАНОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-5871-5151; докт. мед. наук, заведующий кафедрой биологической химии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: sngalim@mail.ru

МОЧАЛОВ КОНСТАНТИН СЕРГЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-8010-3338; канд. биол. наук, доцент кафедры фундаментальной и прикладной микробиологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Уфа, 450008, ул. Ленина, д. 3. E-mail: kostja.mochalov@yandex.ru

ГАЛИМОВ КАМИЛЬ ШАМИЛЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-0148-4380; аспирант кафедры патологической физиологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2. E-mail: kamil9819@mail.ru

ФЕДОРОВЦЕВА ЖАННА ГЕННАДЬЕВНА, ORCID ID: 0009-0006-6689-1223; студент 1 курса ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Уфа, 450008, ул. Ленина, д. 3. E-mail: zhanna.fedorovceva@gmail.com

САДЫКОВА АЙЛИНА РИНАТОВНА, ORCID ID: 0009-0004-2289-9106; студент 1 курса института Естественных наук и математики ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», 620002, Россия, Екатеринбург, ул. Мира 19. E-mail: AlinaRS@yandex.ru

ГАЛИМОВА ЭЛЬМИРА ФАНИСОВНА, ORCID ID: 0000-0002-3351-7669; докт. мед. наук, профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: efgalimova@mail.ru

ЛИТВИЦКИЙ ПЕТР ФРАНЦЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-0151-9114; докт. мед. наук, профессор кафедры патологической физиологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2. E-mail: lisovikp@mail.ru

Реферат. Введение. Одним из распространенных зоонозных заболеваний, которое в тяжелых случаях приводит к развитию острой почечной недостаточности является геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Несмотря на исследования клинико-лабораторных показателей, еще не выявлены маркеры геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной острой почечной недостаточностью. **Цель** – оценить лабораторные параметры тромбоцитобразования и факторов воспаления в качестве маркеров геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной острой почечной недостаточностью. **Материалы и методы.** В исследование включено 135 пациентов. Группа с легкой и средней степенью заболевания составила 62 человека и группу с тяжелым заболеванием без острой почечной недостаточности (73 человека). У всех пациентов были проведены анализы крови: общий анализ крови и биохимический анализ. Для установления диагноза использовались клинические и лабораторные данные в соответствии с клиническими рекомендациями. В исследовании были изучены следующие показатели: лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, протромбиновое время, С-реактивный белок, общий белок, сывороточный креатинин, остаточный азот, глюкоза, ионы калия. Были использованы параметрические методы статистики. **Результаты и их обсуждение.** Для большинства анализируемых параметров установлены существенные изменения при всех степенях тяжести геморрагической лихорадки. У пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, осложненной острой почечной недостаточностью было отмечено низкое число тромбоцитов (менее $60 \times 10^9/\text{л}$) и высокий уровень С-реактивного белка (более 30 мг/л). **Выводы.** Выявленные изменения могут быть рассмотрены как ранние признаки осложнения геморрагической лихорадки острой почечной недостаточностью.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, С-реактивный белок, тромбоциты, острая почечная недостаточность, олиго-/анурический синдром.

Для ссылки: Галимова С.Ш., Абрахманова Н.И., Себякина И.Р., [и др.]. Тромбоцитопения и С-реактивный белок как маркеры геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной острой почечной недостаточностью // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 6. – С.13–18. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).13-18.

THROMBOCYTOPENIA AND C-REACTIVE PROTEIN AS MARKERS OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME, COMPLICATED BY ACUTE KIDNEY FAILURE

GALIMOVA SAIDA SH., ORCID ID: 0000-0002-7865-8326; SCOPUS Author ID: 58176429300, Assistant Professor at the Department of Therapy and General Medical Practice with a Course in Geriatrics, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450008 Ufa, Russia. E-mail: saida9319@mail.ru

ABDRAKHMANOVA NURIYA I., ORCID ID: 0009-0007-7573-7196; Head of Infectious Diseases Department No. 3, Republican Clinical Infectious Diseases Hospital No. 4, 37 Zapototsky str., 450015 Ufa, Russia. E-mail: nuria.abdrahmanova@mail.ru

SEBYAKINA IRINA D., ORCID ID: 0009-0007-9707-2623; 6th-year student, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia. E-mail: isebyakina@yandex.ru

GALIMOV SHAMIL N., ORCID ID: 0000-0002-5871-5151; SCOPUS Author ID: 6602936166, Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450008 Ufa, Russia. E-mail: sngalim@mail.ru

MOCHALOV KONSTANTIN S., ORCID ID: 0000-0002-8010-3338; SCOPUS Author ID: 57196260033, Cand. sc. biol., Associate Professor, Department of Fundamental and Applied Microbiology, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450008 Ufa, Russia. E-mail: kostja.mochalov@yandex.ru

GALIMOV KAMIL SH., ORCID ID: 0000-0002-0148-4380; SCOPUS Author ID: 57221733482; Postgraduate Student, Department of Pathological Physiology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya st., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia. E-mail: kamil9819@mail.ru

FEDOROV TSEVA ZHANNA G., ORCID ID: 0009-0006-6689-1223; 1st-year student, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450008 Ufa, Russia. E-mail: zhanna.fedorovceva@gmail.com

SADKOVA AILINA R., ORCID ID: 0009-0004-2289-9106; 1st-year student, Institute of Natural Sciences and Mathematics, Ural Federal University, 19 Mira str., 620002 Ekaterinburg, Russia. E-mail: AlinaRS@yandex.ru.

GALIMOVA ELMIRA F., ORCID ID: 0000-0002-3351-7669; SCOPUS Author ID: 8332586100, Dr. sc. med., Professor, Department of Pathological Physiology, Bashkir State Medical University, 3 Lenina str., 450008 Ufa, Russia. E-mail: efgalimova@mail.ru

LITVITSKII PETR F., ORCID ID: 0000-0003-0151-9114; SCOPUS Author ID: 6602403952; Dr. sc. med., Professor, Department of Pathological Physiology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya st., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia. E-mail: lisovikp@mail.ru

Abstract. Introduction. Hemorrhagic fever with renal syndrome is a common zoonotic disease that can lead to acute kidney failure in severe cases. Although there has been a lot of research on clinical and laboratory indicators, there are no specific markers to identify cases of hemorrhagic fever with renal syndrome, complicated by acute kidney failure. **This study aims** to examine platelet production and inflammatory factors in laboratory tests as potential markers for identifying this complication. **Materials and Methods.** 135 patients were examined. The group with mild to moderate disease consisted of 62 individuals, and the group with severe disease without acute kidney failure included 73 individuals. Blood tests, including complete blood count and biochemical analysis, were performed on all patients. Clinical and laboratory data were used to establish the diagnosis in accordance with clinical recommendations. The following parameters were studied: Leukocytes, erythrocytes, hemoglobin, platelets, prothrombin time, C-reactive protein, total protein, serum creatinine, blood urea nitrogen, glucose, and potassium ions. Parametric statistical methods were used. **Results and Discussion.** Substantial changes were found in most parameters analyzed at all severity levels of hemorrhagic fever. Platelet levels below $60 \times 10^9/L$, as well as significantly increased C-reactive protein levels exceeding 30 mg/L, preceded the development of acute kidney failure. **Conclusions.** Thrombocytopenia and high C-reactive protein levels may be considered the early signs of hemorrhagic fever complicated by acute kidney failure.

Keywords: acute kidney failure, C-reactive protein, platelets, hemorrhagic fever with renal syndrome, oliguric/anuric syndrome.

For reference: Galimova SSh, Abrahamanova NI, Sebyakina ID, et al. Thrombocytopenia and C-reactive protein as markers of hemorrhagic fever with renal syndrome, complicated by acute kidney failure. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (6): 13-18. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).13-18.

Введение. Одна из наиболее распространенных сезонных зоонозных инфекций – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), при которой серьезным осложнением является острая почечная недостаточность (ОПН). Это инфекционное заболевание передается через воздух при контакте с аэрозольными экскрементами различных грызунов, таких как мыши, крысы, землеройки и полевки. Инфекция вызывается различными видами вирусов из рода хантавирусов, которые используют грызунов в качестве хозяев. Тяжесть заболевания зависит от штамма вирусов [1]. Вирус Пуумала (PUUV) является одним из основных представителей ортохантавирусов, обуславливающих заболеваемость геморрагической лихорадкой

в Европе и на территории Российской Федерации (РФ). Около 90% всех случаев заражения ГЛПС в Российской Федерации обнаружены в регионах Волго-Уральского и Дальневосточного округов. Приволжский федеральный округ имеет наибольшую долю заболеваемости в стране. В Республике Башкортостан отмечены высокие показатели заболеваемости, сопровождающимся острым поражением почек [2, 3]. Смертность при ГЛПС составляет от 5% до 10%, в зависимости от возбудителя. Тяжелая форма ГЛПС также может привести к осложнениям, таким как кровотечение, асцит, панкреатит, пульмональный отек и неврологические проявления [4, 5].

Исходным патогенетическим звеном ГЛПС является репликация вируса в эпителии верхних

дыхательных путей. Вирус атакует эндотелиальные клетки через бета-3 интегриновые рецепторы, вызывая реорганизацию цитоскелета. Это приводит к снижению целостности барьера эндотелиальных клеток и дисфункции клубочковой фильтрации [6]. Повышение проницаемости стенок капилляров часто приводит к развитию общего интерстициального отека, что активирует процессы тромбообразования, которые приводят к осложнениям, в том числе ОПН. Рецепторы α -гранул тромбоцитов играют важную роль в их адгезии к другим клеткам и высвобождении различных медиаторов, которые регулируют процессы, такие как хемотаксис, миграция, пролиферация, дифференцировка клеток и репликация вируса в эндотелиальных клетках [7, 8]. Эти рецепторы также важны для взаимодействия тромбоцитов с сосудистой стенкой, лейкоцитами и эндотелиальными клетками [9].

Лабораторные параметры крови являются предметом исследования при ГЛПС различной тяжести, в том числе и тяжелых форм [10]. Однако, фокус исследования в них не был направлен на анализ особенностей течения тяжелой формы ГЛПС, осложненной ОПН. Поскольку острое повреждение почек является одной из главных причин смертности при тяжелых формах общего интерстициального отека, то поиск предикторов и маркеров данного состояния является важной задачей для ранней диагностики и назначения соответствующей терапии. Так как при общем интерстициальном отеке часто возникает тромбоцитопения, повышение количества лейкоцитов, а также повышение факторов воспаления [11], то эти параметры могут рассматриваться в качестве перспективных маркеров ГЛПС, осложненной ОПН. Этим и предопределена цель исследования.

Цель исследования. Оценить лабораторные параметры тромбоцитобразования и факторов воспаления в качестве маркеров геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной острой почечной недостаточностью.

Материалы и методы исследования. Исследование включало 135 пациентов из Республиканской клинической инфекционной больницы (г. Уфа). Средний возраст пациентов составил $37,4 \pm 3,1$ года. В большинстве случаев заболевшие были мужчинами трудоспособного возраста (84 человека), женщин было 51. Из них 62 пациента имели легкую и среднюю форму заболевания, а 38 – тяжелую форму с осложнениями ОПН. Тяжелую форму без осложнений имели 35 пациентов. В контрольную группу вошли 46 практически здоровых лиц без истории ГЛПС, среди которых было 34 мужчин и 12 женщин. Средний возраст в контрольной группе составил $31,96 \pm 10,8$ лет. Для диагностики ГЛПС были использованы методы сбора анамнеза, клинические и лабораторные методы исследования. Образцы крови пациентов собирали при поступлении в стационар. Дополнительные образцы крови для подтверждения диагноза ГЛПС собирали в различные периоды болезни. В стационаре пациентам с тяжелой формой заболевания ежедневно делали общий анализ крови, анализ крови на электролиты и другие показатели. Также ежедневно собирали образцы

мочи для анализа. У пациентов с легкой и средней тяжестью заболевания брали анализы крови и мочи раз в три дня. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Исследование проводили в соответствии с этическими принципами. Для оценки состояния почек у пациентов с ГЛПС применяли ультразвуковое исследование брюшной полости. Биохимический анализ крови проводили в стационаре в стандартных условиях.

Для проведения анализа данных была использована программа «Statistica for Windows». Вычисляли средние значения и стандартные ошибки с помощью описательной статистики. Проверили нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка и, так как оно было нормальным, использовали t -критерий Стьюдента для сравнения групп. Корреляционный анализ выполняли с использованием коэффициента Пирсона. Статистически значимое значение выявлено на уровне $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У всех пациентов с тяжелой формой болезни наблюдались следующие клинические признаки: лихорадка, поясничные боли, слабость, мало- или отсутствие мочеотделения. Большинство пациентов с тяжелой формой ГЛПС также имели геморрагический синдром, включающий кровоизлияния в склеры глаз, подкожные кровоизлияния в местах инъекций, носовые кровотечения, протеинурию и микрогематурию в анализах мочи. Данные результаты представлены на *рисунке 1*.

У пациентов с ГЛПС тяжелой степени тяжести было проведено ультразвуковое исследование, которое выявило измененные участки в пирамидах почек. Частота обнаружения этих участков зависела от степени тяжести заболевания. Воздействие хантавируса PUUV на различные клетки почек приводит к нарушениям в клубочковой фильтрации, что вызывает клинические проявления ГЛПС.

Далее был проведен анализ результатов гематологических и биохимических показателей крови. *Таблица 1* содержит представленные данные.

Были проанализированы уровни сывороточного креатинина. Начиная с первых суток заболевания, концентрация креатинина в крови начинает значительно увеличиваться. При легкой и средней степени тяжести геморрагической лихорадки максимальное увеличение сывороточного креатинина достигало на 11 день после начала заболевания. У пациентов с тяжелой формой ГЛПС наблюдалось максимальное увеличение уровня сывороточного креатинина на 7-й день болезни. В лихорадочный период этот показатель превышал норму в 3,3 раза, в период олигурии в 8,5 раза и в период полиурии в 4,9 раза. Уровень сывороточного креатинина отражает изменения в функциональной активности почек у пациентов с ГЛПС, однако его уровень может быть также зависеть от массы тела, возраста, пола, лекарств и других факторов, что не позволяет использовать его в качестве маркера заболевания [12,13]. У пациентов, перенесших ГЛПС, функция фильтрации почек нормализуется примерно через 16 дней (диапазон 7-38 дней) после проявления олиго- или анурических симптомов.

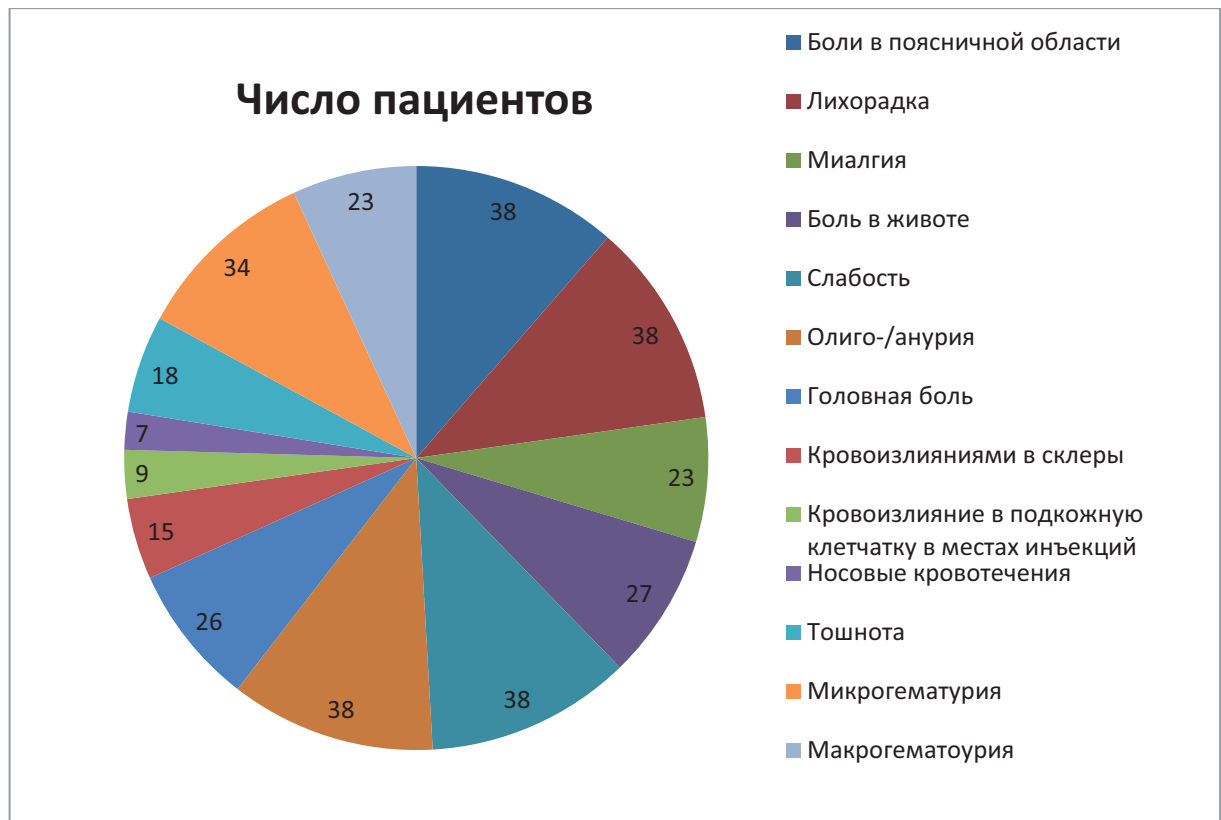


Рисунок 1. Клинические проявления тяжелой формы геморрагической лихорадки с почечным синдромом
Figure 1. Clinical manifestations of severe hemorrhagic fever with renal syndrome

Таблица 1

Лабораторные показатели у пациентов с геморрагической лихорадкой

Table 1

Laboratory parameters in patients with hemorrhagic fever

Показатель	Контроль (n=46)	Легкой формы (n=30)	Средней тяжести (n=32)	Тяжелая форма без ОПН (n=35)	Тяжелая форма с ОПН (n=38)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,2 \pm 0,3	4,42 \pm 0,36	5,4 \pm 0,43*	5,61 \pm 0,23*	5,67 \pm 0,31*
Гемоглобин, г/л	128,1 \pm 24,8	132,4 \pm 26,8	138,5 \pm 36,8*	144,5 \pm 4,8*	148,5 \pm 6,8*
Гематокрит, %	36,1 \pm 3,2	36,57 \pm 4,24	37,27 \pm 3,24*	41,4 \pm 4,2*	44,7 \pm 4,4*
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,68 \pm 2,29	6,40 \pm 2,48	6,92 \pm 2,61*	10,56 \pm 2,7*	11,84 \pm 2,98*
Лимфоциты, %	25,4 \pm 4,24	16,1 \pm 5,4*	17,12 \pm 6,52*	18,42 \pm 8,31*	19,53 \pm 8,2*
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	174,5 \pm 12,3	120,2 \pm 11,8	103,5 \pm 10,8	85,2 \pm 6,8*,**	60,4 \pm 7,1*,**
Протромбиновый индекс, сек.	9,0 \pm 2,19	9,4 \pm 3,1	12,0 \pm 3,89	14,0 \pm 4,1*,**	24,5 \pm 4,7*,**
СОЭ, мм/ч	4,4 \pm 3,21	7,8 \pm 6,3	17,88 \pm 8,23	17,1 \pm 8,4*	17,9 \pm 10,5*
Сывороточный креатинин ммоль/л	54 \pm 1,2	104 \pm 4,2*	117 \pm 6,2*	180 \pm 7,8*,**	624 \pm 8,8*,**
Остаточный азот ммоль/л	2,14 \pm 1,2	6,8 \pm 1,43	14,8 \pm 6,22*	28,8 \pm 7,8*	33,8 \pm 8,43*
Общий белок г/л	84,1 \pm 4,1	75,1 \pm 5,2	65,2 \pm 5,6	62,5 \pm 6,1	61,3 \pm 6,5
Ионы калия ммоль/л	3,7 \pm 1,4	4,1 \pm 1,54	4,5 \pm 4,28	5,3 \pm 4,56*	6,7 \pm 7,1*
С-реактивный белок мг/л	5,2 \pm 0,42	7,2 \pm 1,1*	10,1 \pm 1,22*	24,5 \pm 2,28*,**	32,3 \pm 3,28*,**

Примечание: ОПН – острая почечная недостаточность, СОЭ – скорость оседания эритроцитов. Статистические показатели представлены в виде $M\pm m$. *Статистически достоверное различие от контроля ($p < 0,05$); ** Статистически достоверное различие ГЛПС тяжелой формы без ОПН и с ОПН ($p < 0,05$).

Notes: ARF – acute renal failure, ESR – erythrocyte sedimentation rate. Statistical indicators are presented as $M\pm m$. *Statistically significant difference from control ($p < 0.05$); ** Statistically significant difference between severe HFRS without acute renal failure and with acute renal failure ($p < 0.05$).

Отмечалось нарастание С-реактивного белка (СРБ); его максимальное значение было при тяжелых формах с ОПН (>30 мг/л). СРБ – это белок острой фазы. Его уровень начинает повышаться уже через 12-48 часов после начала заболевания и отражает прямую связь с активностью воспалительного процесса. В начальном периоде тяжелой формы ГЛПС отклонение от контрольного значения СРБ было наибольшим – в 5,3 раза, в легкой форме – 1,4 раза, в среднетяжелой – 1,8 раза. Статистически значимые различия были выявлены между группами пациентов с тяжелой формой ГЛПС с и без ОПН. Корреляционный анализ показал связь между уровнем СРБ и лихорадкой ($r=0,64$; $p<0,01$), но не между СРБ и СОЭ. Сгущение крови наблюдалось в начальном периоде, в то время как СОЭ оставалась в пределах нормы. Связь между уровнем СРБ и тромбоцитов зависела от формы и периода заболевания. Зависимость между уровнем СРБ и сывороточным креатинином была обнаружена в группах среднетяжелой ($r=0,66$; $p<0,05$) и тяжелой форм заболевания ($r=0,73$; $p<0,01$) в олигоурическом периоде. В исследовании также было показано, что изменения уровня СРБ ассоциированы с тяжелым течением ГЛПС и развитием ОПН. Существует прямая связь между СРБ и активацией иммунной системы, где цитокины играют важную роль в развитии воспаления. Например, при ГЛПС IL-1 β , IL-6 и TNF- α действуют как пирогены, стимулируя синтез белков острой фазы в ответ на повреждение, что приводит к повышенным уровням С-реактивного белка и ферритина у пациентов [14, 15, 16].

Исследование показало, что у пациентов с среднетяжелыми и тяжелыми формами ГЛПС наблюдается повышенное содержание эритроцитов, что может быть связано с гемоконцентрацией. Уровень гемоглобина также увеличивается со степенью тяжести заболевания, достигая 148 г/л при тяжелых формах.

Количество лейкоцитов оставалось высоким только при тяжелом течении заболевания и связано с нейтрофилами и моноцитами. Уровень лимфоцитов был низким независимо от степени тяжести заболевания. Повышенное количество лейкоцитов при первом обследовании не прогнозировало в последующем развитие тяжелого течения и развития ОПН. В отличие от этого параметра, симптом тромбоцитопении, отмечался уже в ранний период ГЛПС и четко коррелировал с тяжестью заболевания. У пациентов с тяжелой формой заболевания уровень тромбоцитов в стационаре был ниже 100×10^9 /л. Взаимосвязь между уровнем тромбоцитов и сывороточным креатинином была статистически значимой по данным корреляционного анализа ($r = -0,432$; $p = 0,05$). Уровень тромбоцитов менее 60×10^9 /л предшествовал развитию ОПН при тяжелом заболевании. 38 пациентов (6 (4,4 %) нуждались в гемодиализе, проводимом в первые 5 дней заболевания.

Существует определенная связь между уровнем тромбоцитов, тяжестью и периодами заболевания, а также связь между начальным развитием тромбоцитопении и развитием ГЛПС [17, 18]. Тромбоциты

содержат ряд прокоагулянтных факторов и играют важную роль в совершенствовании системы гемостаза. При ГЛПС отмечается увеличение времени протромбина и наличие активированного тромбoplastина [19]. Кроме того, уровень факторов свертывания II, V, VIII, IX и X падает, а уровень фибриногена в сыворотке крови повышается и связывается с тромбоцитопенией [20], что и наблюдается у пациентов. При ГЛПС тромбоцитопения происходит на ранних этапах болезни и сопровождается ОПН.

Выводы. Повреждение кровеносных сосудов играет значительную роль в патогенезе ГЛПС с развитием ОПН, что подчеркивает важность ранней диагностики и лечения для предотвращения развития осложнений. Иммунологический и биохимический статус пациента оказывает существенное влияние на течение и результаты болезни, поэтому раннее определение отдельных факторов может помочь в выборе оптимальной стратегии лечения и прогнозировании исхода инфекции. Такими факторами могут являться уровни тромбоцитов и С-реактивного белка. Они могут быть использованы в качестве прогностических маркеров геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной острой почечной недостаточностью.

Прозрачность исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Laenen L, Vergote V, Calisher CH, et al. Hantaviridae: Current Classification and Future Perspectives. *Viruses*. 2019; 11: 788. DOI: 10.3390/v11090788
2. Tkachenko EA, Ishmukhametov AA, Dzagurova TK, et al. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Russia. *Emerg Infect Dis*. 2019; 25 (12): 2325-2328. DOI:10.3201/eid2512.181649
3. Кирьянов Н.А., Мокрецов А.Г., Суханов С.А. Патоморфология геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Международный научно-исследовательский журнал. – 2019. – № 1-1 (79). – С.128-131. [Kiryanov NA, Mokretsov AG, Sukhanov SA. Patomorfologiya gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom [Pathomorphology of hemorrhagic fever with renal syndrome] *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. [International scientific research journal]. (In Russ.). 2019; 1-1 (79): 128-131. DOI: 10.3389/fcimb.2016.00001
4. Bui-Mansfield LT, Cressler DK. Imaging of hemorrhagic fever with renal syndrome: a potential bioterrorism agent of military significance. *Mil Med*. 2011; 176 (11): 1327-1334. DOI: 10.7205/milmed-d-11-00048
5. Jiang H, Du H, Wang LM, et al. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016; 6: 1. DOI:10.3389/fcimb.2016.00001
6. Wang W, Zhang Y, Li Y, et al. Dysregulation of the $\beta 3$ integrin-VEGFR2 complex in Hantaan virus-directed

- hyperpermeability upon treatment with VEGF. 2012; 157 (6): 1051-1061. DOI: 10.1007/s00705-012-1245-7
7. Rumbaut RE, Thiagarajan P. Platelet-Vessel Wall Interactions in Hemostasis and Thrombosis. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences. 2010. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21452436/>
 8. Галимова С.Ш., Литвицкий П.Ф., Галимова Э.Ф., [и др.] Молекулярные аспекты патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом (обзор литературы) // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2023. – Т. 67, № 2. – С. 106-111. [Galimova SSh, Litvickij PF, Galimova EF, et al. Molekulyarnye aspekty patogeneza gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom (obzor literatury) [Molecular aspects of the pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome (literature review)]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2023; 67 (2): 106-111. (In Russ.)]. DOI: 10.25557/0031-2991.2023.02.106-111
 9. Settergren B. Clinical aspects of nephropathia epidemica (Puumala virus infection) in Europe: a review. *Scand J Infect Dis*. 2000; 32: 125–132. DOI: 10.1080/003655400750045204
 10. Любушкина А.В. Особенности гематологических изменений у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в зависимости от степени тяжести и периода заболевания // Аспирантский вестник Поволжья. – 2019. – № 5-6. – С. 72-80. [Lyubushkina A. Osobennosti gematologicheskikh izmenenij u bol'nyh gemorragicheskoy lihoradkoj s pochechnym sindromom v zavisimosti ot stepeni tyazhesti i perioda zabolevaniya [Features of hematological changes in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome depending on the severity and period of the disease]. *Aspirantskij vestnik Povolzh'ya* [Postgraduate Bulletin of the Volga Region]. 2019; 5-6: 72-80. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/2072-2354.2019.19.3.72-80
 11. Jiang H, Du H, Wang LM, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome: pathogenesis and clinic. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016; 6: 1. DOI: 10.3389/fcimb.2016.00001
 12. Meyer M, Kramer J, Jabs WJ, et al. Proteinuria and the clinical course of Dobrava-Belgrade hantavirus infection. *Nephron Extra*. 2018; 8 (1): 1-10. DOI: 10.1159/000486322
 13. Strandin T, Mäkelä S, Mustonen J, Vaheri A. Neutrophil activation in acute hemorrhagic fever with renal syndrome is mediated by hantavirus-infected microvascular endothelial cells. *Frontiers in Immunology*. 2018; 9: 2098. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02098
 14. Смирнов А.В., Каюков И.Г. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор – цистатин С // Нефрология. – 2005. – №3. – С. 16-27. [Smirnov AV, Kayukov IG. Problema ocenki skorosti klubochkovoij fil'tracii v sovremennoj nefrologii: novyj indikator – cistatin S [The problem of assessing glomerular filtration rate in modern nephrology: a new indicator – cystatin C]. *Nefrologiya* [Nephrology]. 2005; 3 (16-27). (In Russ.)]. DOI: 10.24884/1561-6274-2005-9-3-16-27
 15. Галимова С.Ш., Мочалов К.С., Абдрахманова Н.И., [и др.] Цитокиновый профиль пациентов с тяжелым течением геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной острой почечной недостаточностью // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15, № 1. – С. 101-107. [Galimova SSh, Mochalov KS, Abdrahmanova NI, et al. Citokinovyj profil' pacientov s tyazhelym techeniem gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom, oslozhennoj ostroj pochechnoj nedostatochnost'yu [Cytokine profile of patients with severe hemorrhagic fever with renal syndrome complicated by acute renal failure]. *Zhurnal infektologii* [Journal of Infectology]. 2023; 15 (1): 101-107. (In Russ.)]. DOI: 10.22625/2072-6732-2023-15-1-101-107
 16. Che L, Wang Z, Du N, et al. Evaluation of Serum Ferritin, Procalcitonin, and C-Reactive Protein for the Prediction of Severity and Mortality in Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome. *Front Microbiol*. 2022; 13: 865233. DOI: 10.3389/fmicb.2022.865233
 17. Avšič-Županc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. *Clin Microbiol Infect*. 2019; 21S: e6-e16. DOI: 10.1111/1469-0691.12291
 18. Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Валишин Д.А., [и др.] Тромбоцитопения и дисфункция эндотелия при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 48–52. [Muhetdinova GA, Fazlyeva RM, Valishin DA, et al. Trombocitopeniya i disfunkciya endoteliya pri gemorragicheskoy lihoradke s pochechnym sindromom [Thrombocytopenia and endothelial dysfunction in hemorrhagic fever with renal syndrome]. *Zhurnal infektologii* [Journal of Infectology]. 2018; 10 (4): 48–52. (In Russ.)]. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-48-52
 19. Sehgal A, Mehta S, Sahay K, et al. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Asia: History, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Viruses*. 2023; 15 (2): 561. DOI: 10.3390/v15020561
 20. Гилязова И.Р., Иванова Е.А., Хасанова А.Н., [и др.] Ассоциация полиморфного варианта RS1127327 гена-мишени микроРНК-146А CCDC6 с пониженным риском развития тяжелой формы геморрагической лихорадки с почечным синдромом у пациентов из Волго-уральского региона России // Якутский медицинский журнал. – 2022. – № 2 (78). – С. 5-8. [Gilyazova IR, Ivanova EA, Hasanova AN, et al. Associaciya polimorfного варианта RS1127327 gena-misheni mikroRНК-146A CCDC6 s ponizhennym riskom razvitiya tyazhelej formy gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom u pacientov iz Volgo-ural'skogo regiona Rossii [Polymorphism rs1127327 of the microRNA-146A target gene CCDC6 associated with a reduced risk of severe hemorrhagic fever with renal syndrome in patients from the Volga-Ural region of Russia]. *Yakutskij medicinskij zhurnal* [Yakut medical journal]. 2022; 2 (78): 5-8. (In Russ.)]. DOI: 10.25789/YMJ.2022.78.01

МОДИФИКАЦИЯ SWOT-АНАЛИЗА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ УСЛОВИЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДИСТРИБЬЮТОРА

ГОРЯЧЕВ АНДРЕЙ БОРИСОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-6844-4578, Scopus Author ID: 25642462600, докт. фарм. наук, доцент, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая 8, стр. 2. Тел.: +7 (916) 282-93-29. E-mail: abgor61@gmail.com

УРУСОВА ЛЕЙЛА ХЫЗЫРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-4829-2642, Scopus Author ID: 58499897400, аспирант кафедры фармации Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, проспект Калинина, 11. Тел.: +7 (918) 714-66-17. E-mail: flora0996@mail.ru

КАБАКОВА ТАИСИЯ ИВАНОВНА, ORCID ID: 0000-0001-6182-5637, Scopus Author ID: 57207985290, докт. фарм. наук, доцент, профессор кафедры организации и экономики фармации Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, проспект Калинина, 11. Тел.: +7 (905) 446-07-62. E-mail: kabtais@mail.ru

КУВШИНОВА НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-1826-5237, Scopus Author ID: 57216210402, канд. биол. наук, доцент, доцент кафедры безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая 8, стр. 2. Тел.: +7 (965) 208-08-56. E-mail: gaidamovich@yandex.ru

АФАНАСЬЕВ ОЛЕГ НИКОЛАЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-0943-5203, Scopus Author ID: 57203531233, старший преподаватель кафедры безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая 8, стр. 2. Тел.: +7 (926) 412-69-41. E-mail: diduevich@rambler.ru

ЛЕМЕЩЕНКО ЕЛЕНА ЮРЬЕВНА, ORCID ID: 0009-0009-0836-3766, Scopus Author ID: 57203530379, старший преподаватель кафедры безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая 8, стр. 2. Тел.: +7 (910) 491-07-24. E-mail: elem61@mail.ru

Реферат. Введение. Методы современного маркетинга являются инструментами исследования различных областей научной, экономической, образовательной, социальной и других сфер деятельности. Метод SWOT-анализа является одним из самых востребованных маркетинговых методов. Как и все методы маркетингового анализа, SWOT-анализ обладает рядом достоинств, среди которых простота проведения и отсутствие каких-либо финансовых затрат на поиск, обобщение и анализ исходной информации, возможность оценки текущего состояния и прогноза развития ситуации на различных горизонтах планирования. Главными недостатками SWOT-анализа являются вербальный (не числовой) формат первичных данных, невозможность отслеживания динамики развития процессов в перспективе, отсутствие четкой причинно-следственной и логической связи между факторами, по которым проводится анализ, что порождает преувеличение субъективных взглядов исследователей на одни и те же процессы и явления. **Цель.** Разработка модифицированного варианта SWOT-анализа условий деятельности фармацевтического дистрибьютора с использованием математического аппарата обработки вербальных мнений экспертов, выраженных в числовом формате, и его практическая апробация. **Материалы и методы.** Определены оценочные факторы SWOT-анализа условий деятельности модельного фармацевтического дистрибьютора в реальных региональных условиях. Путем социологического опроса экспертной группы специалистов установлены интенсивности взаимного воздействия друг на друга оценочных факторов. При этом, вербальные мнения экспертов были выражены в числовом формате по предложенной шкале интенсивности: от 1 (минимальная) до 5 (максимальная). Проведена математическая обработка данных опроса с помощью функции среднего геометрического значения. Полученные результаты ранжированы по уровням интенсивности согласно разработанным интервалам числовых значений. **Результаты и их обсуждение.** Сформирована итоговая матрица интенсивностей взаимного воздействия оценочных факторов. По четырем сегментам итоговой матрицы получены объективные данные SWOT-анализа условий деятельности фармацевтического дистрибьютора, выявлены ресурсные резервы для повышения его экономической эффективности и проблемы, которые способны нанести существенный экономический и репутационный ущерб в случае превентивного неприятия соответствующих организационно-практических решений. По результатам SWOT-анализа предложена траектория устойчивого развития фармацевтического дистрибьютора в условиях регионального фармацевтического рынка. **Выводы.** Предложенная модификация SWOT-анализа существенно повысила объективность исследования условий деятельности фармацевтического дистрибьютора, а ее практическая апробация позволила обосновать направления по укреплению конкурентоспособности и рентабельности.

Ключевые слова: SWOT-анализ, оценочные факторы, социологический опрос, интенсивность взаимного воздействия, фармацевтический дистрибьютор.

Для ссылки: Горячев А.Б., Урусова Л.Х., Кабакова Т.И., [и др.]. Модификация SWOT-анализа для исследования условий деятельности фармацевтического дистрибьютора // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 6. – С.19–27. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).19-27.

MODIFIED SWOT ANALYSIS TO INVESTIGATE THE OPERATIONAL ENVIRONMENT OF A PHARMACEUTICAL DISTRIBUTOR

GORYACHEV ANDREY B., ORCID ID: 0000-0002-6844-4578, Scopus Author ID: 25642462600, Dr. sc. pharm., Associate Professor, Professor at the Department of Life Safety and Disaster Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 2 bld., 8 Trubetskaya str., 119991 Moscow, Russia. Tel.: +7 (916) 282-93-29. E-mail: abgor61@gmail.com

URUSOVA LEYLA Kh., ORCID ID: 0000-0002-4829-2642, Scopus Author ID: 58499897400, Postgraduate Student at the Department of Pharmacy, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – A Branch of Volgograd State Medical University, 11 Kalinin Ave., 357532 Pyatigorsk, Russia. Tel.: +7 (918) 714-66-17. E-mail: flora0996@mail.ru

KABAKOVA TAISIA I., ORCID ID: 0000-0001-6182-5637, Scopus Author ID: 57207985290, Dr. sc. pharm., Associate Professor, Professor at the Department of Organization and Economics of Pharmacy, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – A Branch of Volgograd State Medical University, 11 Kalinin Ave., 357532 Pyatigorsk, Russia. Tel.: +7 (905) 446-07-62. E-mail: kabtais@mail.ru

KUVSHINOVA NATALYA N., ORCID ID: 0000-0003-1826-5237, Scopus Author ID: 57216210402, Cand. sc. biol., Associate Professor, Associate Professor at the Department of Life Safety and Disaster Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 2 bld., 8 Trubetskaya str., 119991 Moscow, Russia. Tel.: +7 (965) 208-08-56. E-mail: gaidamovich@yandex.ru

AFANASIEV OLEG N., ORCID ID: 0000-0002-0943-5203, Scopus Author ID: 57203531233, Senior Teacher at the Department of Life Safety and Disaster Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 2 bld., 8 Trubetskaya str., 119991 Moscow, Russia. Tel.: +7 (926) 412-69-41. E-mail: diduevich@rambler.ru

LEMESHCHENKO ELENA Yu., ORCID ID: 0009-0009-0836-3766, Scopus Author ID: 57203530379, Senior Teacher at the Department of Life Safety and Disaster Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 2 bld., 8 Trubetskaya str., 119991 Moscow, Russia. Tel.: +7 (910) 491-07-24. E-mail: elem61@mail.ru

Abstract. Introduction. Modern marketing methods are the tools of research in various areas of scientific, economic, educational, social and other activities. SWOT analysis is one of the most popular marketing techniques. Like all marketing analysis methods, SWOT analysis has some advantages, including its ease of use and no financial cost of searching, generalizing, and analyzing the initial information, as well as the evaluability of the current state and the predictability of the developments at various planning horizons. Key disadvantages of SWOT analysis: Verbal (not numerical) format of primary data, the impossibility to track the historical data in the future, and the lack of a clear cause-effect and logical relationship between the factors analyzed, which leads to the prevalence of the researchers' subjective views on the same processes and phenomena. **Aim.** Development of a modified SWOT analysis to study the pharmaceutical distributor's operational environment using the mathematical apparatus of processing the experts' verbal opinions expressed numerically and its practical testing. **Materials and Methods.** The factors were determined to evaluate the SWOT analysis of the operational environment of a model pharmaceutical distributor in real regional conditions. Intensity of the cross effect of the evaluation factors was identified using a sociological survey of the professional expert group. At the same time, the experts' verbal opinions were expressed numerically according to the intensity scale proposed: From 1 (minimum) to 5 (maximum). The survey data were processed mathematically using the geometric mean function. The resulting data obtained were ranked by intensity levels according to the developed ranges of numerical values. **Results and Discussion.** The final matrix of the reciprocal effect intensities of the evaluated factors was formed. Objective data of the SWOT analysis of the pharmaceutical distributor's operational environment are obtained for four segments of the final matrix, and resource reserves for improving its economic efficiency and problems are identified that can cause significant economic and reputational damage in case of preventive failure to take appropriate organizational and practical decisions. Based on the SWOT-analysis results, the trajectory of a pharmaceutical distributor's sustainable development was proposed for the conditions of the regional pharmaceutical market. **Conclusions.** The modified SWOT analysis proposed significantly increased the objectivity of investigating the pharmaceutical distributor's operational environment, and its practical testing allowed us to justify the areas for strengthening competitiveness and profitability. **Keywords:** SWOT analysis, evaluative factors, sociological survey, mutual influence intensity, pharmaceutical distributor **For reference:** Goryachev AB, Urusova LKh, Kabakova TI, et al. Modified SWOT analysis to investigate the operational environment of a pharmaceutical distributor. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (6): 19-27. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).19-27.

Введение. Экономическая турбулентность и высокая волатильность российского фармацевтического рынка, обусловленные сложившейся социально-экономической ситуацией в нашей стране и мире, ставят перед субъектами фармацевтической деятельности сложные задачи по сохранению и укреплению своих конкурентных преимуществ, обеспечивающих их выживание и дальнейшее существование в сложных условиях нестабильности, нелинейности и затрудненной прогнозируемости направлений движения векторов развития как отечественной экономики в целом, так и сферы фармацевтики, в частности [1, 2, 3].

В такой непростой обстановке следует использовать методы фармацевтического маркетинга, позволяющие определять наиболее важные направления деятельности фармацевтических организаций, способствующие поддержанию их рентабельности и конкурентоспособности.

Одним из таких методов является SWOT-анализ, который предполагает разделение факторов, описывающих объект исследования, а также внешние факторы и внутренние условия его деятельности на четыре категории: сильные стороны (*Strengths*), слабые стороны (*Weaknesses*), возможности (*Opportunities*) и угрозы (*Threats*). Именно началь-

ные буквы английских слов, обозначающих четыре категории, образуют акроним названия данного метода – SWOT. Сильные и слабые стороны являются факторами внутренней среды изучаемого объекта (то есть тем, на что сам объект способен повлиять), а возможности и угрозы являются, главным образом, факторами внешней среды (т.е. тем, что может повлиять на объект извне и при этом самим объектом не контролируется).

Этот метод позволяет анализировать и оценивать влияние внешних факторов и внутренних условий на деятельность экономических субъектов в реальных политических, социально-экономических, медико-демографических, транспортно-логистических и других условиях для субъектов практически всех секторов экономики: промышленного производства, финансов, образования, туризма и других [4, 5, 6, 7]. Кроме этого, SWOT-анализ используется для маркетинговых исследований в различных отраслях здравоохранения, например, для: разработки комплекса мер по реформированию системы здравоохранения [8], оценки эффективности внедрения в здравоохранение современных информационных систем [9], анализа применения технологии телереабилитации для пациентов, перенесших инсульт [10], целей совершенствования системы руководства и финансового и клинического планирования исследований в гастроэнтерологии [11], исследования в рамках российской программы универсального аудиологического скрининга новорожденных [12].

В сфере фармацевтической науки и практики SWOT-анализ также является актуальным инструментом, позволяющим решать разнообразные научные и практические задачи, к числу которых можно отнести: определение глобальных и региональных потребностей в фармацевтическом образовании [13], рассмотрение инновационных методов и технологий контроля качества лекарственных средств на фармацевтических предприятиях [14], стратегические исследования рынка безрецептурных лекарственных препаратов [15] и многие другие.

Как и все методы маркетингового анализа, SWOT-анализ обладает рядом достоинств, привлекающих к нему внимание ученого сообщества, среди которых следует выделить простоту проведения и отсутствие каких-либо финансовых затрат на поиск, обобщение и анализ исходной информации, возможность оценки текущего состояния и прогноза развития ситуации на различных горизонтах планирования. В то же время, главными недостатками SWOT-анализа являются вербальный, а не числовой, формат первичных данных, невозможность отслеживания динамики развития процессов в долгосрочной перспективе, отсутствие четкой причинно-следственной и логической связи между факторами, по которым проводится анализ, отсутствие стандартизированных подходов для анализа и оценки внутренних условий и внешней среды, что порождает превалирование субъективных взглядов исследователей на одни и те же процессы и явления.

Сами факторы, характеризующие сильные и слабые стороны, возможности и угрозы какого-либо объекта, определяются исследователями чаще

всего эмпирическим путем, на основе детального изучения и комплексного анализа всех условий, процессов и явлений, существующих в исследуемых внешней и внутренней средах, провоцирующих возмущения этих сред и формирование разнонаправленных внешних и внутренних сил воздействия на изучаемый объект. В результате формируется матрица SWOT-анализа, включающая четыре категории факторов, представленных в вербальном формате.

На следующем этапе проводится интерпретация взаимного воздействия факторов друг на друга (сильных и слабых сторон на возможности и угрозы) с целью определения наиболее интенсивных взаимодействий, позволяющих сформировать траекторию дальнейшего развития исследуемого объекта. Интерпретация также проводится в вербальном формате. При таком подходе очевидна существенная роль субъективного мнения исследователей к определению как содержания этих факторов для дальнейшего проведения SWOT-анализа, так и интенсивности их взаимного воздействия.

Исходя из вышеизложенного, предложили модификацию SWOT-анализа на этапе оценки интенсивности взаимного воздействия установленных факторов четырех категорий, обеспечивающая повышение объективности выходных данных. Данную модификацию SWOT-анализа разработали в рамках научного исследования на тему «Научные основы оптимизации ассортиментной политики в оптовом сегменте регионального фармацевтического рынка (на примере Карачаево-Черкесской Республики)», проводимого в Пятигорском медико-фармацевтическом институте – филиале Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава России.

Цель исследования: разработка модифицированного варианта SWOT-анализа для исследования условий деятельности фармацевтического дистрибьютора с использованием математического аппарата обработки вербальных мнений экспертов, выраженных в числовом формате, и его практическая апробация.

Материалы и методы. Модельным объектом для разработки и апробации модифицированной версии SWOT-анализа стала единственная организация оптовой торговли лекарственными средствами негосударственной формы собственности ООО «Медснаб КЧР» (далее по тексту – фармацевтический дистрибьютор (ФД)), локализованная на территории региона Российской Федерации – Карачаево-Черкесской Республики (г. Черкесск).

В качестве базового маркетингового инструмента использовали классический SWOT-анализ, предполагавший на первом этапе формирование четырех категорий оценочных факторов, характеризующих ФД, и условия его деятельности в конкретных социально-экономических, медико-демографических и других региональных условиях. При формировании оценочных факторов внешней среды факторов и внутренних условий деятельности ФД применяли методический подход, предложенный коллективом ученых Первого московского государственного

медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) [16, 17]. По каждой из четырех категорий определили по пять основных оценочных факторов, предложенных для дальнейшего исследования условий деятельности.

Далее проводили социологическое исследование на предмет оценки интенсивности взаимного воздействия установленных оценочных факторов сильных и слабых сторон на возможности и угрозы. На проведение социологического исследования получили разрешение Локального этического комитета при Волгоградском государственном медицинском университете Минздрава России (Протокол № 086 от 01.04.2024 г.). Для этого разработали методику определения интенсивности взаимного воздействия факторов оценки внешних и внутренних условий на деятельность ФД. Методика включила подробное описание оценочных факторов всех категорий и процедуры проведения социологического опроса. Для сбора результатов опроса подготовили матрицу определения интенсивности взаимного воздействия оценочных факторов, в которой эксперты выражали свои вербальные мнения в числовом формате (таблица 1).

Для преобразования экспертами своих вербальных мнений об интенсивности взаимного воздействия оценочных факторов друг на друга предложили шкалу от 1 (минимальное влияние) до

5 (максимальное влияние). Эксперты выставляли цифровые значения личных вербальных мнений в ячейках на пересечении факторов сильных и слабых сторон, указанных в строках, с факторами возможностей и угроз, указанных в графах *таблицы 1*.

В связи с недостаточным представительством на региональном фармацевтическом рынке специалистов, занятых в его оптовом сегменте, экспертов отбирали методом сплошного выбора, отдавая предпочтение опытным фармацевтическим работникам, а также сотрудникам из числа профессорско-преподавательского состава кафедр организации и экономики фармации и фармации факультета последипломного образования Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава России. Всего отобрали 18 экспертов. В их состав вошли: 3 доктора фармацевтических наук; 5 кандидатов фармацевтических наук; 5 провизоров высшей квалификационной категории; 3 провизора первой и 2 провизора второй квалификационных категорий. Доля специалистов со стажем работы более 15 лет составила 72,2% (13 из 18 экспертов).

Для обработки данных, цифровые значения по всем ячейкам оценочных матриц, полученных от всех экспертов, заносили в таблицу редактора Excel, фрагмент которой приведен в *таблице 2*.

Таблица 1

Матрица определения интенсивности взаимного воздействия оценочных факторов путем социологического опроса
Table 1

Matrix of estimating the intensity of the reciprocal effects of evaluation factors by means of a sociological survey

Оценочные факторы		Возможности – <i>Opportunities</i>					Угрозы – <i>Threats</i>				
		O1	O2	O3	O4	O5	T1	T2	T3	T4	T5
Сильные стороны – <i>Strengths</i>	S1										
	S2										
	S3										
	S4										
	S5										
Слабые стороны – <i>Weaknesses</i>	W1										
	W2										
	W3										
	W4										
	W5										

Таблица 2

Фрагмент таблицы редактора Excel для обработки данных экспертов

Table 2

Fragment of the Excel spreadsheet for processing expert data

Пересечения факторов (n)	Номер эксперта								$\bar{x}_{\text{геом}}$
	1	2	3	4	5	6	...	18	
S1 n O1	2	3	3	4	4	5	...	5	3,5439
S1 n O2	4	3	4	3	4	4	...	4	4,2103
S1 n O3	3	4	4	5	5	3	...	3	3,0620
S1 n O4	1	1	2	3	3	2	...	3	2,1197
S1 n O5	1	2	3	2	2	2	...	4	2,2029
S2 n O1	2	2	1	3	2	3	...	3	2,1336
S2 n O2	3	4	3	2	2	4	...	4	3,0862
...
W5 n T5	2	1	3	2	1	2	...	3	1,6984

Всего в таблице 2 заполнили 100 строк данных (произведение 10 факторов сильных и слабых сторон (строки таблицы 1) на 10 факторов возможностей и угроз (графы таблицы 1) по каждому из всех 18 экспертов.

Для полученного массива данных, проведение исследования согласованности мнений экспертов, путем расчета коэффициента конкордации Кендалла, предложили не проводить из-за использования узкой оценочной шкалы (от 1 до 5) и достаточно высокого уровня профессионализма экспертов [18].

Полученные данные построчно приводили к среднему значению, используя для этого функцию среднего геометрического (формула 1):

$$\overline{x_{\text{геом}}} = \sqrt[n]{x_1 \times x_2 \times x_3 \dots \times x_n}, \quad (1)$$

где: x_1, \dots, x_n – значения ряда исходных данных.

В представленном случае средняя геометрическая величина была корнем 18 степени из произведения 18 частных мнений экспертов, выраженных числовыми показателями. Вычисление проводили с помощью встроенной функции «СРГЕОМ» табличного редактора Excel Microsoft Office 2019. Среднюю геометрическую величину для анализа исследуемого массива выбрали также из-за ее особенного свойства – сглаживания разбросов числовых значений [19, 20, 21]. Для обеспечения достаточной прецизионности значения средних величин рассчитывали с точностью до четвертого знака после запятой.

Для анализа интенсивности взаимного воздействия оценочных факторов использовали разработанные интервалы числовых значений (таблица 3), применив для улучшения визуализации выделение этих интервалов цветом. Выбрали четыре интервала между минимальным значением интенсивности равным 1 и ее максимальным значением равным 5.

На завершающем этапе, по полученным данным средних геометрических значений, формировали итоговую матрицу интенсивностей взаимного воздействия оценочных факторов и проводили интерпретацию полученных результатов.

Результаты и их обсуждение. Для апробации модифицированного SWOT-анализа сильных и слабых сторон, возможностей и угроз, влияющих на деятельность ФД, разработали по пять оценочных факторов для каждой из четырех категорий, а в целях сопровождения социологического опроса – детальные методические указания с расшифровкой содержания всех оценочных факторов, выбранных для анализа деятельности ФД.

Категория «Сильные стороны – *Strengths*» включила следующие оценочные факторы:

S1 – «Длительное время работы на региональном фармацевтическом рынке»: свидетельствует об экономической устойчивости и формирует положительный имидж ФД;

S2 – «Собственность на производственные и непроизводственные фонды»: высвобождает существенные объемы финансовых средств для развития ФД;

S3 – «Наличие собственной аптечной сети»: укрепляет позиции ФД на рынке, обеспечивает поступление дополнительной прибыли;

S4 – «Применение предпочтений для постоянных клиентов»: удерживает постоянных и привлекает новых оптовых потребителей товаров и услуг;

S5 – «Преимущества, связанные с особенностями региональной логистики фармацевтических товаров»: сокращает транспортные издержки ФД и клиентов.

К категории факторов «Слабые стороны – *Weaknesses*» отнесли:

W1 – «Недостаточный уровень цифровизации в управлении и работе с заказами»: увеличивает трудовые и временные затраты на прием, хранение и отгрузку товаров;

W2 – «Отсутствие системы внутреннего стимулирования совершенствования и профессионального роста работников»: приводит к профессиональному выгоранию сотрудников;

W3 – «Небольшая доля прямых контрактов с организациями-производителями лекарственных препаратов»: увеличивает финансовые и временные издержки при поставках товаров, ограничивает временные перспективы эффективного сотрудничества;

W4 – «Ограниченные широта и глубина ассортимента портфеля»: сужает количественный и качественный охват существующей и потенциальной клиентской базы;

W5 – «Наличие хронической дебиторской задолженности за поставленные товары»: приводит к замораживанию оборотных средств, снижает рентабельность деятельности ФД.

Категорию «Возможности – *Opportunities*» составили оценочные факторы:

O1 – «Рост объемов потребления на региональном фармацевтическом рынке»: является актуальным ресурсом роста экономических показателей эффективности работы;

O2 – «Участие в олигополии на региональном фармацевтическом рынке»: гарантирует стабильное

Таблица 3

Интервалы числовых значений интенсивности взаимного воздействия оценочных факторов

Table 3

Ranges of the numerical values of the intensity of the reciprocal effects of evaluation factors

Уровень интенсивности взаимного воздействия	Интервалы числовых значений
Высокий	от 4,0001 до 5,0000
Средний	от 3,0001 до 4,0000
Умеренный	от 2,0001 до 3,0000
Незначительный	от 1,0000 до 2,0000

место среди поставщиков фармацевтических товаров и гарантированную рентабельность;

O3 – «Диверсификация состава и структуры ассортимента портфеля»: расширяет клиентскую базу, способствует расширению границ воздействия на региональный рынок;

O4 – «Наращивание мощности собственной аптечной сети»: обеспечивает рост доходности деятельности ФД и укрепление его имиджа на рынке;

O5 – «Внедрение современных автоматизированных систем учета и управления запасами»: снижает трудовые и временные издержки на обработку товаров и количества ошибок, связанных с «человеческим фактором».

В категорию «Угрозы – *Threats*» вошли оценочные факторы:

T1 – «Нестабильность регионального фармацевтического рынка»: создает трудно прогнозируемые экономические условия деятельности;

T2 – «Повышение уровня конкуренции со стороны оптовыми поставщиками»: заставляет перераспределять ресурсы на создание и поддержание конкурента преимуществ ФД;

T3 – «Усиление регуляторной функции государства в сфере фармацевтического бизнеса»: приводит к ужесточению контроля за фармацевтической деятельностью и отвлечению части оборотных средств на функционирование внутренней системы менеджмента качества деятельности;

T4 – «Региональные медико-демографические особенности»: динамика показателей заболеваемости населения изменяет структуру потребления фармацевтических товаров, создает предпосылки к затовариванию;

T5 – «Снижение платежеспособности части клиентов и населения региона»: рост инфляции, колебания курса валюты и потребительских цен снижают показатель товарного оборота и экономическую эффективность ФД.

Результаты расчета средних геометрических значений интенсивностей взаимного воздействия оценочных факторов приведены в *таблице 4*, цвета

ячеек которой соответствуют приятным числовым интервалам, характеризующим интенсивность взаимного воздействия оценочных факторов (таблица 3).

Обобщение, анализ и интерпретацию полученных результатов проводили по четырем сегментам итоговой матрицы: «Сильные стороны» / «Возможности»; «Сильные стороны» / «Угрозы»; «Слабые стороны» / «Возможности» и «Слабые стороны» / «Угрозы».

При анализе первого сегмента «Сильные стороны» / «Возможности» установили, что из оценочных факторов категории «Сильные стороны» наиболее интенсивное взаимное воздействие с факторами категории «Возможности» продемонстрировали такие, как: **S1** – «Длительное время работы на региональном фармацевтическом рынке», **S3** – «Наличие собственной аптечной сети» и **S5** – «Преимущества, связанные с особенностями региональной логистики фармацевтических товаров». Одновременно, из категории оценочных факторов «Возможности» наибольшую интенсивность взаимного воздействия с факторами категории «Сильные стороны» показали **O2** – «Участие в олигополии на региональном фармацевтическом рынке», **O1** – «Рост объемов потребления на региональном фармацевтическом рынке» и **O4** – «Наращивание мощности собственной аптечной сети». Эти результаты следует интерпретировать в качестве активных ресурсов условий деятельности, формирующих экономическую устойчивость ФД. К ним отнесли такие особенности функционирования ФД как положительный имидж организации, в связи с ее длительным пребыванием на региональном фармацевтическом рынке, собственный аптечный ритейл и логистические преимущества, связанные с локализацией ФД, которые значительно повышают его конкурентоспособность за счет прочного места в оптовом сегменте рынка (сложившейся олигополии), положительной динамики потребления фармацевтических товаров в регионе и реализации планов по дальнейшему развитию собственной розничной аптечной сети.

Таблица 4

Итоговая матрица интенсивностей взаимного воздействия оценочных факторов

Table 4

Final matrix of the intensities of the reciprocal effects of the evaluation factors

Оценочные факторы		Возможности – <i>Opportunities</i>					Угрозы – <i>Threats</i>				
		O1	O2	O3	O4	O5	T1	T2	T3	T4	T5
Сильные стороны – <i>Strengths</i>	S1	3,5439	4,2103	3,0620	2,1197	2,2029	4,1733	3,0551	2,6533	2,7476	1,9009
	S2	2,1336	3,0862	1,6984	2,0725	1,7651	4,1071	3,1247	2,0396	1,7371	1,3918
	S3	3,1135	1,7371	4,1584	3,1113	2,0396	3,2262	2,1680	4,0157	1,5375	2,0861
	S4	3,0066	2,7396	1,8761	2,4176	1,7095	2,5867	4,1219	1,8464	2,3416	4,0565
	S5	2,6343	4,0420	1,6342	2,4478	1,7371	2,0396	3,2473	1,8885	1,5032	3,2856
Слабые стороны – <i>Weaknesses</i>	W1	3,4068	1,7651	3,7584	2,7315	4,0565	1,9942	4,2103	1,9942	3,9922	1,4464
	W2	1,7371	2,1059	2,8121	4,0512	2,3949	2,2894	3,0174	4,4721	2,1886	1,5622
	W3	4,1071	3,1064	1,5032	3,2262	2,5200	4,4170	2,3949	2,3793	1,5725	3,2496
	W4	4,0420	3,3213	4,2254	1,8053	1,8464	3,7121	4,0420	2,0263	3,1936	1,6606
	W5	2,2384	1,8761	4,1435	4,1833	2,1886	3,4720	4,0924	2,0131	3,1430	1,6984

Во втором сегменте «Сильные стороны» / «Угрозы» наибольшая интенсивность взаимного воздействия факторов категории «Сильные стороны» принадлежала факторам **S4** – «Применение преференций для постоянных клиентов», **S1** – «Длительное время работы на региональном фармацевтическом рынке», **S3** – «Наличие собственной аптечной сети» и **S2** – «Собственность на производственные и непроизводственные фонды». Для факторов категории «Угрозы» максимальная интенсивность с факторами категории «Сильные стороны» пришлась на факторы **T1** – «Нестабильность регионального фармацевтического рынка», **T2** – «Повышение уровня конкуренции со сторонними оптовыми поставщиками» и **T5** – «Снижение платежеспособности части клиентов и населения региона». Такое положение свидетельствует о том, что даже при наличии сильных сторон (факторы **S4, S1, S3, S2**), в целях снижения вероятности наступления спада показателей экономической деятельности ФД следует осуществлять постоянный мониторинг динамики как российского фармацевтического рынка в целом, так и регионального, в частности, принимать меры по повышению уровня конкурентоспособности, отслеживать состояние и регулировать путем гибкого ценообразования экономическую доступность населения к фармацевтическим товарам. Указанные направления отнесли к внутренним ресурсным резервам повышения эффективности деятельности ФД.

При проведении анализа третьего сегмента «Слабые стороны» / «Возможности» установили, что четыре оценочных фактора категории «Слабые стороны», а именно: **W1** – «Недостаточный уровень цифровизации в управлении и работе с заказами», **W3** – «Небольшая доля прямых контрактов с организациями-производителями лекарственных препаратов», **W4** – «Ограниченные широта и глубина ассортиментного портфеля» и **W5** – «Наличие хронической дебиторской задолженности за поставленные товары» активно воздействуют на такие факторы из категории «Возможности», как: **O1** – «Рост объемов потребления на региональном фармацевтическом рынке», **O3** – «Диверсификация состава и структуры ассортиментного портфеля» и **O4** – «Наращивание мощности собственной аптечной сети». В результате деятельности ФД возникают трудности, вызванные факторами **W1, W3, W4** и **W5**, которые оказывают негативное влияние на рост объемов поставок фармацевтических товаров на региональный рынок, оптимизацию структуры и состава товарного ассортимента ФД, развитие собственного аптечного ритейла. Следовательно, работу ФД следует нацелить на решение выявленных проблемных направлений для снижения рисков ухудшения экономических показателей деятельности.

Анализ интенсивностей взаимного воздействия оценочных факторов в четвертом сегменте «Слабые стороны» / «Угрозы» показал, что наибольшую интенсивность имели факторы категории «Слабые стороны» **W4** – «Ограниченные широта и глубина ассортиментного портфеля», **W5** – «Наличие

хронической дебиторской задолженности за поставленные товары», а также факторы **W2** – «Отсутствие системы внутреннего стимулирования роста совершенствования и профессионального роста работников» и **W3** – «Небольшая доля прямых контрактов с организациями-производителями лекарственных препаратов». При этом, со стороны факторов категории «Угрозы» наблюдали наибольшее взаимное воздействие факторов **T2** – «Повышение уровня конкуренции со сторонними оптовыми поставщиками», **T1** – «Нестабильность регионального фармацевтического рынка», **T4** – «Региональные медико-демографические особенности» и **T3** – «Усиление регуляторной функции государства в сфере фармацевтического бизнеса». Наложение факторов слабых сторон на факторы, характеризующие угрозы, позволило выделить острые проблемы для развития дальнейшей деятельности ФД, которые, в случае превентивного непринятия соответствующих организационно-практических решений, могут нанести существенный экономический и репутационный ущерб. К числу таких проблем отнесли: возможное уменьшение доли объема рыночного предложения из-за потери актуальности состава и структуры товарного ассортимента; снижение рентабельности ввиду хронической дебиторской задолженности получателей за поставленные фармацевтические товары на фоне нестабильности курса национальной валюты и волатильности фармацевтического рынка; изменения динамики и структуры потребления лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента, связанные с региональными медико-демографическими особенностями (например: старение населения, периодические колебания показателей его заболеваемости); институциональное воздействие на сферу фармацевтического бизнеса государственными регуляторными нормами, направленными, с одной стороны, на повышение социальной ответственности, а с другой – на снижение экономической эффективности за счет государственного регулирования цен на декретированные перечни лекарственных препаратов. Решение этих проблем должно проводиться через перманентный мониторинг текущих и перспективных угроз и разработку траектории устойчивого развития ФД с учетом региональных особенностей развития политического, социально-экономического, медико-демографического положения.

На наш взгляд, основными направлениями траектории устойчивого развития ФД, подтвержденными результатами проведенного исследования, являются:

- актуализация ассортиментного портфеля по широте и глубине товарного ассортимента в зависимости от изменения конъюнктуры регионального фармацевтического рынка с формированием в организационно-штатной структуре ФД подразделения, предназначенного для мониторинга и маркетингового анализа рыночной ситуации;

- обоснованная диверсификация товарного ассортимента и услуг, исходя из особенностей динамики развития регионального потребительского рынка;

- оптимизация финансовой политики, направленная на снижение хронической дебиторской

задолженности получателей за поставленные фармацевтические товары

– сохранение системы финансовых предпочтений для постоянных клиентов, формирующей положительный имидж ФД, использование гибкого ценообразования на лекарственные препараты и другие товары;

– увеличение доли долгосрочных контрактов на поставки фармацевтических товаров непосредственно с организациями-производителями, гарантирующих минимизацию потерь в условиях нестабильного рынка;

– экономически обоснованное расширение аффилированной сети фармацевтического ритейла, обеспечивающей реализацию товарных запасов и дополнительную доходность;

– поддержание достойного для региона уровня заработной платы фармацевтических работников, гарантирующих постоянство кадрового состава и обеспечивающих ротацию кадров с требуемым уровнем профессиональной подготовки;

– укрепление конкурентных преимуществ за счет внедрение в производственную деятельность современных цифровых систем управления потоками материальных и финансовых средств.

Выводы. Предложенная модификация SWOT-анализа, заключающаяся в проведении целевого социологического исследования по определению интенсивностей взаимного воздействия друг на друга оценочных факторов категорий «Сильные стороны», «Сильные стороны», «Возможности» и «Угрозы» и выражении индивидуальных вербальных мнений респондентов в числовом выражении, с последующей математической обработкой полученных числовых массивов путем определения средних геометрических значений и применении для их анализа полученных числовых значений разработанных интервалов интенсивностей позволила существенно повысить объективность анализа условий деятельности ФД в конкретных условиях регионального фармацевтического рынка.

В ходе апробации предложенного подхода, опираясь на полученные данные, разработана траектория устойчивого развития ФД, включившая направления по актуализации ассортимента портфеля, оптимизации финансовой политики, укреплению и расширению экономических связей с организациями-производителями фармацевтических товаров, расширение собственной аптечной сети, обеспечение кадровой стабильности и укрепление конкурентных преимуществ за счет повышения уровня цифровизации управления.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бугайчук В.В., Яценко Л.И. Сценарное планирование как ключевая функция государственного управления в условиях волатильности и экономической турбулентности рынка // Интерактивная наука. – 2021. – № 5(60). – С.82-85. [Bugaichuk VV, Yatsenko LI. Stsenarnoe planirovanie kak klyuchevaya funktsiya gosudarstvennogo upravleniya v usloviyakh volatil'nosti i ekonomicheskoi turbulentnosti rynka [Scenario planning as a key function of public administration under conditions of market volatility and economic turbulence]. Interaktivnaya nauka [Interactive science]. 2021; 5 (60): 82-85 (In Russ.)]. DOI: 10.21661/r-554149
2. Serikbayeva SG, Akpanov AK, Kogut OU. Financial stability in conditions of economic turbulence. ECONOMIC Series of the Bulletin of LN Gumilyov ENU. 2023; 2: 197-209. DOI: 10.32523/2789-4320-2023-2-197-209
3. Евстратов А.В., Соловьева О.И., Икпо Р.Д., [и др.]. Структурные преобразования на российском фармацевтическом рынке в аптечном сегменте // Вестник Алтайской академии экономики и права. – 2023. – № 12(3). – С.432-439. [Evstratov AV, Solov'eva OI, Ikpo RD, et al. Strukturnye preobrazovaniya na rossiiskom farmatsevticheskom rynke v aptechnom segmente [Structural transformations in the russian pharmaceutical market in the pharmacy segment]. Vestnik Altaiskoi akademii ekonomiki i prava [Bulletin of the Altai Academy of Economics and Law]. 2023; 12 (3): 432-439 (In Russ.)]. DOI: 10.17513/vaael.3192
4. Мызников И.А., Бразжникова Л.Н. Диагностика проблем и SWOT-анализ промышленных предприятий в контексте антикризисного управления // Управленческий учет. – 2023. – № 5. – С.286-298. [Myznikov IA, Brazhnikova LN. Diagnostika problem i SWOT-analiz promyshlennykh predpriyatii v kontekste antikrizisnogo upravleniya [Diagnostics of problems and SWOT analysis of industrial enterprises in the context of crisis management]. Upravlencheskii uchët [Management accounting]. 2023; 5: 286-298. (In Russ.)]. DOI: 10.25806/uu52023286-298
5. Егорова М.В. SWOT-анализ практики осуществления казначейского сопровождения целевых средств // Проблемы финансово-кредитной и банковской системы. – 2021. – № 3(97). – С.134-140. [Egorova MV. SWOT-analiz praktiki osushchestvleniya kaznacheiskogo soprovozhdeniya tselevykh sredstv [SWOT-analysis of implementation practice treasury support of target funds]. Problemy finansovo-kreditnoi i bankovskoi sistemy [Problems of the financial and credit and banking system]. 2021; 3 (97): 134-140 (In Russ.)]. DOI: 10.5281/zenodo.5598819
6. Овинова Л.Н., Шрайбер Е.Г. SWOT-анализ процесса воспитания в цифровой образовательной среде вуза // Педагогика. Вопросы теории и практики. – 2021. – Т.6, № 4. – С.700-707. [Ovinova LN, Shraiber EG. SWOT-analiz protsessa vospitaniya v tsifrovoi obrazovatel'noi srede vuza [SWOT Analysis of Educational Process in Digital Educational Environment of University]. Pedagogika; Voprosy teorii i praktiki [Pedagogy; Theory & Practice]. 2021; 6 (4): 700-707. (In Russ.)]. DOI: 10.30853/ped210098
7. Алиева Г.С. Организация экотуризма в экономико-географическом районе Горной Ширвани и проведение SWOT-анализа в особо охраняемых территориях // Бюллетень науки и практики. – 2020. – Т. 6, № 12. – С.61-67. [Alieva GS. Organizatsiya ekoturizma v ekonomiko-geograficheskom raione Gornoi Shirvani i provedenie SWOT-analiza v osobo okhranyaemykh

- territoriyakh [Organizing ecotourism and providing SWOT-analysis in nature reserves in the Mountainous Shirvan economic-geographical region]. *Byulleten' nauki i praktiki [Bulletin of Science and Practice]*. 2020; 6 (12): 61-67. (In Russ.). DOI: 10.33619/2414-2948/61/06
8. Nasser JS, Chung KC. Recommendations for the reform of medical education in China: A SWOT analysis. *Health Policy Open*. 2020; 11 (1): 100018. DOI: 10.1016/j.hpopen.2020.100018
 9. Yermukhanova L, Buribayeva Z, Abdikadirova I, et al. SWOT-Analysis and Expert Assessment of the Effectiveness of the Introduction of Healthcare Information Systems in Polyclinics in Aktobe, Kazakhstan. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2022; 55 (6): 539-548. DOI: 10.3961/jpmph.22.360
 10. Николаев В.А., Сафоничева О.Г., Николаев А.А. SWOT-анализ телереабилитации после инсульта: асинхронный формат // Профилактическая медицина. – 2022. – № 25 (10). – С.71-78. [Nikolaev VA, Safonicheva OG, Nikolaev AA. SWOT-analiz telereabilitatsii posle insul'ta: asinkhronnyi format [SWOT analysis of telerehabilitation after stroke: asynchronous format]. *Profilakticheskaya meditsina [Preventive medicine]*. 2022; 25 (10): 71-78 (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed20222510171
 11. De-Madaria E, Mira JJ, Carrillo I, et al. The present and future of gastroenterology and hepatology: an international SWOT analysis (the GASTROSWOT project). *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022; 7 (5): 485-494. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00442-8
 12. Крейсман М.В., Туфатулин Г.Ш., Чибисова С.С., [и др.]. SWOT-анализ российской программы универсального аудиологического скрининга новорожденных. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2024. – Т. 68, № 1. – С.18-24. [Kreisman MV, Tufatulin GSh, Chibisova SS, et al. SWOT-analiz rossiiskoi programmy universal'nogo audiologicheskogo skringinga novorozhdennykh [SWOT analysis of Russian universal newborn hearing screening program]. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii [Health care of the Russian Federation]*. 2024; 68 (1): 18-24. (In Russ.). DOI: 10.47470/0044-197X-2024-68-1-18-24
 13. Etukakpan A, Uzman N, Ozer O, et al. Transforming pharmaceutical education: A needs-based global analysis for policy development. *Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy*. 2023; 9: 100234. DOI: 10.1016/j.rcsop.2023.100234
 14. Dispas A, Pierre-Yves Sacré P-Y, Ziemons E, et al. Emerging analytical techniques for pharmaceutical quality control: Where are we in 2022? *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2022; 221: 115071. DOI: 10.1016/j.jpba.2022.115071
 15. Memişoğlu M, Bilen Ö. Strategic Analysis of the Turkish Over-the-Counter Drugs and Non-pharmaceutical Products Market. *Turkish Journal Of Pharmaceutical Sciences*. 2021; 18 (3): 252-261. DOI: 10.4274/tjps.galenos.2020.19052
 16. Krylova OV, Litvinova TM, Babaskina LI, et al. Analysis of the internal environment of the pharmaceutical distributor operation in Russia using SWOT-analysis. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2020; 8 (E): 382-388. DOI: 10.3889/oamjms.2020.3628
 17. Goryachev AB, Urusova LKh, Glembotskaya GT, et al. Modeling the product line management process at the level of a large pharmaceutical distributor. *International Journal of Health Sciences*. 2022; 6 (S7): 3087-3100. DOI: 10.53730/ijhs.v6nS7.12115
 18. Лубенец Ю.В. Некоторые свойства альтернативного коэффициента конкордации // Вестник липецкого государственного технического университета. – 2021. – № 2 (45). – С.12-17. [Lubenets YuV. Nekotorye svoistva al'ternativnogo koeffitsienta konkordatsii [Some properties of the alternative concordance coefficient]. *Vestnik lipetskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta [Bulletin of Lipetsk State Technical University]*. 2021; 2 (45): 12-17. (In Russ.). DOI: 10.53015/23049235_2021_2_12
 19. Khatskevich VL. On Some Properties of Fuzzy Expectations and Nonlinear Fuzzy Expectations of Fuzzy-Random Variables. *Russian Mathematics*. 2022; 66 (11): 86–96. DOI: 10.3103/S1066369X22110032
 20. Воеводский К.Э., Стрепетов В.М. Вероятность правильности решения, принимаемого большинством голосов // Транспортные системы и технологии. – 2019. – Т. 5, № 1. – С.42-53. [Voevodskii KE, Strepetov VM. Veroyatnost' pravil'nosti resheniya, prinimaemogo bol'shinstvom golosov [The probability of the correctmajority made decision]. *Transportnye sistemy i tekhnologii [Transportation systems and technology]*. 2019; 5(1): 42-53. (In Russ.). DOI: 10.17816/transsyst20195142-53
 21. Подиновский В.В., Нелюбин А.П. Средние величины: многокритериальный подход // Проблемы управления. – 2020. – № 5. – С.3-16. [Podinovskii VV, Nelyubin AP. Srednie velichiny: mnogokriterial'nyi podkhod [Mean quantities: a multicriteria approach]. *Problemy upravleniya [Control sciences]*. 2020; 5: 3-16. (In Russ.). DOI: 10.25728/pu.2020.5.1

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФЕКАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ АКСИАЛЬНОГО СПОНДИЛОАРТРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА

ДАВЫДОВ ДЕНИС АНДРЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-5524-1616; Scopus Author ID: 57217159189; Researcher ID: JWP-2975-2024; аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, тел.: +7 (981) 765-27-21. E-mail: davydov.rheum@gmail.com

МАРЧЕНКО ВАЛЕРИЙ НИКОЛАЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-2440-7222; Scopus Author ID: 57206419660; докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8. E-mail: marchvn@mail.ru

КУЗНЕЦОВА ДАРЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-5318-354X; Scopus Author ID: 57205585994; канд. мед. наук, врач Лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Центра молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8. E-mail: lariwar@mail.ru

ЛАПИН СЕРГЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4998-3699; Scopus Author ID: 7006205727; канд. мед. наук, заведующий Лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Центра молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8. E-mail: svlapin@mail.ru

РУБИНШТЕЙН АРТЕМ АРКАДЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-8493-5211; Scopus Author ID: 57417440100; ординатор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8. E-mail: arrubin6@mail.ru

ЩУКИНА ОКСАНА БОРИСОВНА, ORCID ID: 0000-0001-8402-0743; Scopus Author ID: 35761206900; докт. мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8. E-mail: burmao@gmail.com

ЩУКИНА ОКСАНА БОРИСОВНА, ORCID ID: 0000-0001-8402-0743; Scopus Author ID: 35761206900; докт. мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8. E-mail: burmao@gmail.com

Реферат. Введение. Спондилоартриты представлены различными хроническими заболеваниями, включая классический аксиальный спондилоартрит и спондилоартрит, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника, включая болезнь Крона. Диагностика последнего может быть затруднена в связи с наличием хронического субклинического воспаления кишечника при классическом аксиальном спондилоартрите, характеризующегося повышением концентрации фекального кальпротектина в 40-70 % случаев. Важную роль в патогенезе болезни Крона играет эозинофильное воспаление в кишечнике, которое можно обнаружить с помощью фекального эозинофильного нейротоксина. **Цель.** Исследовать различия в концентрациях фекальных кальпротектина и эозинофильного нейротоксина у пациентов с аксиальным спондилоартритом, болезнью Крона, а также их сочетанием, и установить значение данных биомаркеров в дифференциальной диагностике «классического» и ассоциированного с болезнью Крона вариантов аксиального спондилоартрита. **Материалы и методы.** Обследовано 16 пациентов с аксиальным спондилоартритом, ассоциированным с болезнью Крона (группа А), 29 пациентов с аксиальным спондилоартритом (группа В), 25 пациентов с болезнью Крона (группа С). Исследовались концентрации кальпротектина и эозинофильного нейротоксина в стуле методом иммуноферментного анализа. Статистическая обработка проведена с использованием непараметрических критериев, метода логистической регрессии, ROC-кривой. **Результаты и их обсуждение.** Выявлено статистически значимое повышение медиан концентраций фекального кальпротектина (критерий Краскела-Уоллиса – 8,624; $p = 0,013$) и эозинофильного нейротоксина (критерий Краскела-Уоллиса – 6,605; $p = 0,037$) в группе А. Для обоих фекальных маркеров различия были статистически значимы в сравнении с пациентами из группы В (кальпротектин: U-критерий – 13,395; $p = 0,026$; эозинофильный нейротоксин: U-критерий – 11,406; $p = 0,038$). Концентрация фекального кальпротектина 177,28 мкг/г и выше позволила правильно классифицировать пациентов групп А и В в 76,2% случаев, а уровень эозинофильного нейротоксина 0,745 мкг/г и выше – в 78,6% случаев; площадь под ROC-кривой для кальпротектина составила 0,903 ($p = 0,001$), для эозинофильного нейротоксина – 0,882 ($p = 0,002$). Комбинированная модель логистической регрессии с концентрациями фекального кальпротектина 120,32 мкг/г и выше и эозинофильного нейротоксина 0,700 мкг/г и выше имела диагностическую точность 84,0% (чувствительность – 87,5%, специфичность – 77,8%). **Выводы.** Комбинированное исследование фекального кальпротектина и эозинофильного нейротоксина с пороговыми концентрациями 120,32 мкг/г и 0,700 мкг/г, соответственно, позволяет более точно дифференцировать классический аксиальный спондилоартрит и аксиальный спондилоартрит, ассоциированный с болезнью Крона, чем изолированная оценка данных маркеров.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, эозинофильный нейротоксин, эозинофильный белок X, фекальный кальпротектин.

Для ссылки: Давыдов Д.А., Марченко В.Н., Кузнецова Д.А., [и др.]. Прогностическое значение фекальных маркеров в диагностике аксиального спондилоартрита, ассоциированного с болезнью Крона // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 6. – С.28–36. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).28-36.

PROGNOSTIC VALUE OF FECAL MARKERS IN THE DIAGNOSIS OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS ASSOCIATED WITH CROHN'S DISEASE

DAVYDOV DENIS A., ORCID ID: 0000-0002-5524-1616; Scopus Author ID: 57217159189; Researcher ID: JWP-2975-2024, Postgraduate Student, Hospital Therapy Department, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo str., 197022 Saint Petersburg, Russia. Tel.: +7(981) 765-27-21. E-mail: davydov.rheum@gmail.com

MARCHENKO VALERIY N., ORCID ID: 0000-0002-2440-7222; Scopus Author ID: 57206419660; Dr. sc. med., Professor, Hospital Therapy Department, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo str., 197022 Saint Petersburg, Russia. E-mail: marchvn@mail.ru

KUZNETSOVA DARIA A., ORCID ID: 0000-0001-5318-354X; Scopus Author ID: 57205585994; Cand. sc. med., Physician at the Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases, Center of Molecular Medicine, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo str., 197022 Saint Petersburg, Russia. E-mail: lariwar@mail.ru

LAPIN SERGEY V., ORCID ID: 0000-0002-4998-3699; Scopus Author ID: 7006205727; Cand. sc. med., Head of the Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases, Center of Molecular Medicine, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo str., 197022 Saint Petersburg, Russia. E-mail: svlapin@mail.ru

RUBINSTEIN ARTEM A., ORCID ID: 0000-0002-8493-5211; Scopus Author ID: 57417440100; Resident, Department of General Practice (Family Medicine), Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo str., 197022 Saint Petersburg, Russia. E-mail: arrubin6@mail.ru

SHCHUKINA OKSANA B., ORCID ID: 0000-0001-8402-0743; Scopus Author ID: 35761206900. MD, Dr. sc. med., Professor, Department of General Practice (Family Medicine), Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo str., 197022 Saint Petersburg, Russia. E-mail: burmao@gmail.com

Abstract. Introduction. Spondyloarthritis is presented by various chronic diseases, including classical axial spondyloarthritis and spondyloarthritis associated with inflammatory bowel diseases, particularly Crohn's disease. Diagnosis of the latter one may be difficult due to chronic subclinical intestinal inflammation in classic axial spondyloarthritis characterized by the increased fecal calprotectin levels in 40-70% of cases. Gut eosinophilic inflammation to be detected by fecal eosinophilic neurotoxin plays an important role in the Crohn's disease pathogenesis. **Aim.** To examine differences in the fecal calprotectin and eosinophilic neurotoxin concentrations in patients with axial spondyloarthritis, Crohn's disease, and their combination and to establish the significance of biomarkers in the differential diagnosis of classical and Crohn's disease-associated axial spondyloarthritis. **Materials and Methods.** 16 patients with axial spondyloarthritis associated with Crohn's disease (group A), 29 patients with axial spondyloarthritis (group B), and 25 patients with Crohn's disease (group C) were examined. Calprotectin and eosinophil-derived neurotoxin in feces were studied by enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical analysis was carried out using nonparametric criteria, logistic regression, and ROC-curve. **Results and Discussion.** A statistically significant increase in the median concentrations of fecal calprotectin (Kruskal-Wallis criterion – 8.624; $p = 0.013$) and eosinophil-derived neurotoxin (Kruskal-Wallis criterion – 6.605; $p = 0.037$) was found in group A. For both fecal markers, the differences were significant as compared to patients from group B (fecal calprotectin: U-test – 13.395; $p = 0.026$; eosinophil-derived neurotoxin: U-test – 11.406; $p = 0.038$). The value of calprotectin in stool of 177.28 $\mu\text{g/g}$ and above have allowed to correctly classify patients of groups A and B in 76.2% of cases, and the level of eosinophilic neurotoxin of 0.745 $\mu\text{g/g}$ and above – in 78.6% of cases; the area under the ROC-curve has been 0.903 ($p = 0.001$) for fecal calprotectin and 0.882 ($p = 0.002$) for eosinophil-derived neurotoxin. Combined model with fecal calprotectin 120.32 $\mu\text{g/g}$ and above and eosinophil-derived neurotoxin 0.700 $\mu\text{g/g}$ and above have had an accuracy of 84.0% (sensitivity – 87.5%, specificity – 77.8%). **Conclusions.** A combined study of fecal calprotectin and eosinophil-derived neurotoxin with the cut-off levels of 120.32 $\mu\text{g/g}$ and 0.700 $\mu\text{g/g}$, respectively, allows differentiating Crohn's disease-associated and classical axial spondyloarthritis more accurately than an isolated assessment of these markers.

Keywords: axial spondyloarthritis, inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, eosinophil-derived neurotoxin, eosinophilic protein X, fecal calprotectin.

For reference: Davydov DA, Marchenko VN, Kuznetsova DA, et al. Prognostic value of fecal markers in the diagnosis of axial spondyloarthritis associated with Crohn's disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17(6): 28-36. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).28-36.

Обоснование. Спондилоартриты (СпА) – группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующая общими клиническими, рентгенологическими/магнитно-резонансно-томографическими (МРТ) и генетическими особенностями [1]. Одним из наиболее изученных заболеваний в данной группе является аксиальный спондилоартрит (АксСпА), который, согласно современным представлениям, подразделяется на нерентгенографический и рентгенографический, известный также как анкилозирующий спондилит (АС) или болезнь Бехтерева. Первые подробные описания «классического» АС были представлены в 1890-ых гг. В.М. Бехтеревым, А. Штрюмпелем и П. Мари. В дальнейшем было обнаружено, что среди больных СпА несколько

чаще, чем в популяции, встречаются симптомы воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), которые в настоящее время представлены болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК). Концепция СпА, включающая варианты, ассоциированные с ВЗК, была закреплена в классификации V.Wright и J.M.Moll еще в 1974-1976 гг. В 2009 г. наличие у пациента ВЗК было включено в качестве одного из критериев классификации АксСпА Международного общества по изучению СпА (Assessment in SpondyloArthritis international Society, ASAS) [2-3].

Распространенность ВЗК во всем мире в среднем составляет 50-200 случаев на 100 тыс. населения, а по некоторым данным, может превышать 300 случаев на 100 тыс. населения. У 50% больных ВЗК в течение жизни развивается по крайней мере одно

внекишечное проявление с поражением любых систем органов, в том числе опорно-двигательного аппарата, риск вовлечения которого увеличивается более чем в 5 раз при поражении кожи, глаз и печени (первичный склерозирующий холангит). У 2-16% пациентов с ВЗК обнаруживают аксиальное поражение скелета, при этом несколько чаще этот вариант встречается при БК [4-9].

Как и другие заболевания «семейства» СпА, ВЗК-ассоциированный вариант характеризуется преимущественным поражением суставов, позвоночника и энтезисов. Воспалительная боль в спине, являющаяся характерным проявлением «классического» АксСпА, у пациентов с ВЗК-ассоциированным АксСпА встречается до 53% случаев, и имеет сопоставимые диагностические характеристики для выявления воспалительного поражения осевого скелета у больных ВЗК в сравнении с обычной популяцией с хронической болью в спине [9, 10]. При этом не существует отдельных критериев ВЗК-ассоциированного АксСпА. Обычно у пациентов с доказанными БК или ЯК диагноз устанавливается на основании Нью-Йоркских модифицированных критериев 1984 г. для АС или классификационных критериев ASAS 2009 г. для нерентгенографического аксСпА [4,11].

Труднее диагностировать заболевание в ситуации, когда развитие СпА предшествует манифестации ВЗК, что встречается в 10-15% случаев. Более того, клинические и рентгенологические признаки ВЗК-ассоциированного АксСпА сходны с соответствующими проявлениями «классического» АксСпА, что также затрудняет своевременную диагностику. Также примерно у 50% больных СпА преимущественно в терминальном отделе подвздошной кишки обнаруживают различные микроскопические признаки воспаления кишечника, одним из гистологических вариантов которого является хроническое воспаление, имитирующее раннюю стадию БК. Отражением субклинического воспаления слизистой оболочки кишечника при СпА служит тот факт, что у 40-70% пациентов с АксСпА выявляют повышение концентрации фекального кальпротектина (fecal calprotectin, FC), коррелирующей с суставной активностью [12-14]. Исходя из этих данных, сочетание БК и аксСпА можно рассматривать в качестве удобной модели для изучения патогенетической оси «кишечник-суставы» в развитии различных вариантов СпА.

Исследования последних лет указывают на то, что помимо клеток адаптивного иммунного ответа в патогенезе ВЗК важную роль могут играть эозинофильные гранулоциты. В различные фазы воспалительной активности при БК и ЯК обнаруживали свидетельства повышения не только количества эозинофилов в слизистой оболочке кишечника, но и секретируемых в их гранулах белков, таких как эозинофильный катионный белок, эозинофильный нейротоксин (eosinophil-derived neurotoxin, EDN), эозинофильная пероксидаза и другие. Непосредственно модулируя активность фибробластов путем секреции трансформирующего фактора роста β , эозинофилы могут регулировать процессы фиброза в толще кишечника, что явля-

ется ключевым звеном в контексте формирования фибростенотических осложнений БК [15,16]. Таким образом, маркеры эозинофильного воспаления в кишечнике могут оказаться полезны в качестве вспомогательного неинвазивного метода диагностики ВЗК, в том числе БК.

Цель работы. Исследовать различия в концентрациях фекальных маркеров FC и EDN у пациентов с АксСпА, БК, а также их сочетанием. Установить значение данных биомаркеров в дифференциальной диагностике «классического» АксСпА (без ВЗК) и БК-ассоциированного АксСпА (БК-АксСпА).

Материалы и методы. Обследовали 16 пациентов с БК-АксСпА (группа А), 29 – с «классическим» АксСпА (группа В) и 25 – с БК (группа С). Диагноз АксСпА устанавливался на основании классификационных критериев ASAS 2009 г. (для нерентгенографического аксСпА) или Модифицированных Нью-Йоркских критериев 1984 г. (для АС); критерием включения было активное течение заболевания, оцениваемое по валидированным индексам активности и/или наличию остеоита при магнитно-резонансной томографии (МРТ, аппарат Signa 1.5T, GE Hangwei Medical Systems Co.Ltd, Китай). Диагноз БК устанавливал врач-гастроэнтеролог, специализирующийся на ведении пациентов с ВЗК, на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных; критерием включения было активное течение БК на основании клинических, лабораторных и/или эндоскопических данных. В группу А включали при одновременном удовлетворении критериев включения для групп В и С. Критерии исключения: наличие анамнеза злокачественных новообразований, хронические инфекционные заболевания, наличие других ревматологических заболеваний (согласно соответствующим классификационным критериям).

Исследовали скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ) в крови, у пациентов с АксСпА оценивали наличие носительства человеческого лейкоцитарного антигена В27 (HLA-B27). Из фекальных маркеров воспаления методом количественного иммуноферментного анализа исследовали FC с использованием тест-системы BÜHLMANN fCAL ELISA (BÜHLMANN Laboratories AG, Швейцария) и EDN с использованием тест-системы IDK EDN ELISA (Immundiagnostik AG, Германия).

Суставную активность при АксСпА оценивали по Батскому индексу активности АС (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI), Счету активности при АС (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS) с расчетом по СРБ. Качество жизни у пациентов с АксСпА исследовали с помощью соответствующего опросника (Ankylosing Spondylitis Quality of Life, ASQoL). Функциональный статус при АксСпА оценивался по Батскому метрологическому индексу АС по 10-балльной шкале (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index 10, BASMI-10) и Батскому функциональному индексу при АС (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI). Клиническую активность БК определяли по индексам Беста (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) и Харви-Брэдшоу.

Статистическая обработка данных проведена с применением пакета программы Statistics 26 (IBM SPSS, США). Значимыми считали различия с достоверностью $p < 0,05$. Использовали методы описательной статистики. Для сравнения медиан использовали тест Краскела-Уоллиса с попарным сравнением по U-критерию Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Для решения задачи классификации применяли ROC-анализ с построением ROC-кривой, а также метод бинарной логистической регрессии.

Диссертационное исследование одобрено этическим комитетом Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (протокол № 8 от 26.11.2021). Все испытуемые подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Результаты.

Характеристика исследуемых групп.

Не выявили различий в медианах возраста (критерий Краскела-Уоллиса = 2,848; $p = 0,241$) и продолжительности заболевания (критерий Краскела-Уоллиса = 3,660; $p = 0,160$) между исследуемыми группами. Значения СОЭ и СРБ в группах испытуемых также не имели статистически значимых различий (табл. 1).

Особенности течения аксиального спондилоартрита.

Носительство антигена HLA-B27 встречалось у 79,3% испытуемых группы В и лишь у 50,0% – группы А (критерий $\chi^2 = 4,133$; $p = 0,042$). Вероятность отрицательного результата типирования антигена

HLA-B27 у пациентов с БК-АкксПа была примерно в 3,8 раз выше, чем у пациентов с АкксПа (отношение шансов – 3,833; 95% доверительный интервал: 1,014-14,487). На момент исследования достоверный сакроилит по результатам рентгенографии выявили у 51,7% пациентов с АкксПа и 31,3% с БК-акксПа (критерий $\chi^2 = 1,751$; $p = 0,186$), а по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) – у 58,6% и 75,0% (критерий $\chi^2 = 1,207$; $p = 0,272$), соответственно. Показатели распространенности артрита, энтезита и ВБС у пациентов с АкксПа и БК-акксПа были сопоставимы и составили 48,3% и 37,5% (критерий $\chi^2 = 0,485$; $p = 0,486$), 27,6% и 31,3% (критерий $\chi^2 = 0,067$; $p = 0,795$), 58,6% и 62,5% (критерий $\chi^2 = 0,065$; $p = 0,799$), соответственно. При сравнении медиан индексов активности выявлено статистически значимо более высокие уровни BASDAI и ASQoL у испытуемых группы А в сравнении с группой В, в то время как активность по ASDAS была сопоставима в обеих группах. В свою очередь, степень функциональных ограничений не различалась в двух группах как по результатам опросника BASFI, так и по данным метрологического индекса BASMI (табл. 1).

Особенности течения болезни Крона.

В группе А фиброstenотическую форму БК обнаружили у 12,5% против 40,0% в группе С, однако данные различия оказались статистически незначимы (критерий $\chi^2 = 3,564$; $p = 0,059$). Воспалительная форма БК была у 87,5% и 60,0%, соответственно. Периаанальное поражение выявили у 18,8% испытуемых с БК-акксПа и 40,0% с БК без спондилоартрита (критерий $\chi^2 = 2,035$; $p = 0,154$), тяжелое течение

Таблица 1

Сравнение количественных параметров исследуемых групп

Table 1

Comparison of quantitative parameters in the groups studied

Группа	БК-АкксПа (n=16)		АкксПа (n=29)		БК (n=25)		Статистическая значимость*
	М	Q ₁ -Q ₃	М	Q ₁ -Q ₃	М	Q ₁ -Q ₃	
Возраст, лет	36	24-42	38	32-47	34	26-46	$p = 0,241$
Длительность заболевания, лет	7	3-12	11	5-17	6	3-11	$p = 0,160$
СОЭ, мм/ч	17	9-24	17	10-33	16	10-26	$p = 0,977$
СРБ, мг/л	4,00	0,40-16,63	9,68	0,90-30,79	1,94	1,23-11,49	$p = 0,329$
BASDAI	4,5	3,7-6,0	2,8	1,6-3,4	-	-	$p = 0,010$
ASDAS	3,01	2,21-3,36	2,80	1,56-3,47	-	-	$p = 0,816$
BASFI	4,3	2,5-5,9	2,1	0,7-4,5	-	-	$p = 0,234$
BASMI-10	2,1	1,2-3,0	1,8	1,0-2,4	-	-	$p = 0,628$
ASQoL	11	7-17	6	2-7	-	-	$p = 0,046$
CDAI	151	115-177	-	-	147	84-222	$p = 0,818$
Индекс Харви-Брэдшоу	4	2-6	-	-	6	3-10	$p = 0,321$

*Примечание. Для сравнения медиан 2 групп использовали U-критерий Манна-Уитни, 3 групп – критерий Краскела-Уоллиса с post-hoc критерием Манна-Уитни.

АкксПа – аксиальный спондилоартрит; БК – болезнь Крона; БК-АкксПа – аксиальный спондилоартрит, ассоциированный с болезнью Крона; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ASQoL – Ankylosing Spondylitis Quality of Life; BASDAI – Bath's Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASMI-10 – Bath's Ankylosing Spondylitis Metrology Index; CDAI – Crohn's Disease Activity Index; EDN – эозинофильный нейротоксин в стуле; FC – фекальный кальпротектин; М – медиана; Q₁-Q₃ – верхний и нижний квартили.

axSpA – axial spondyloarthritis; CD – Crohn's disease; CD-axSpA – axial spindylarthritis associated with Crohn's disease; ESR – erythrocyte sedimentation rate; CRP – C-reactive protein; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ASQoL – Ankylosing Spondylitis Quality of Life; BASDAI – Bath's Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASMI-10 – Bath's Ankylosing Spondylitis Metrology Index; CDAI – Crohn's Disease Activity Index; EDN – eosinophilic-derived neurotoxin; FC – fecal calprotectin; М – median; Q₁-Q₃ – the lower quartile and the upper quartile.

БК – у 43,8% и 60,0%, соответственно (критерий $\chi^2 = 1,036$; $p = 0,309$). При этом различные хирургические вмешательства по поводу БК в анамнезе были у 44,0% пациентов группы С, в то время как в группе А случаев хирургического лечения не обнаружено (критерий $\chi^2 = 9,621$; $p = 0,002$). Стероидзависимое течение БК было у 43,8% испытуемых с БК-АкСпА и 20,0% с БК (критерий $\chi^2 = 2,658$; $p = 0,103$), стероидрезистентное течение выявили у 8,0% пациентов с БК и ни у одного – с БК-АкСпА (критерий $\chi^2 = 1,346$; $p = 0,246$). Также не обнаружили статистически значимых различий в величине клинических индексов активности Харви Брэдшоу и CDAI между испытуемыми двух групп (табл. 1).

Оценка фекальных маркеров воспаления.

Повышение концентрации FC более 50 мкг/г обнаружили у 100% испытуемых с БК-акСпА, у 69,0% пациентов с классическим акСпА и у 88,0% пациентов с БК. Повышенная концентрация EDN (более 0,36 мкг/г) была у 87,5% испытуемых в группе А, у 48,3% – в группе В и в 72,0% - в группе С. При сравнении групп по критерию Краскела-Уоллиса выявили статистически значимые различия медиан концентраций FC (статистика критерия = 8,624; $p = 0,013$) и EDN (статистика критерия = 6,605; $p = 0,037$). Парное сравнение продемонстрировало статистически значимое повышение FC и EDN у пациентов с БК-АкСпА в сравнении с изолированным течением акСпА. Средние уровни обоих фекальных маркеров воспаления не имели статистически значимых различий между испытуемыми из групп В и С (табл. 2).

Произвели ROC-анализ для определения значимости измерения концентрации фекальных маркеров воспаления, а именно FC и EDN, в классификации «классического» и БК-ассоциированного акСпА. Использование FC с пороговой концентрацией 177,28 мкг/г и выше позволило правильно классифицировать пациентов из групп А и В с чувствительностью 77,3% и специфичностью 75,0%, диагностическая точность теста составила 76,2%.

В свою очередь, модель, использующая уровень отсечки EDN 0,745 мкг/г, позволяет обнаружить БК при акСпА с чувствительностью 70,8% и специфичностью 88,9%, при этом данная модель правильно классифицировала заболевание в 78,6% случаев. ROC-кривая двух моделей представлена на рисунке 1. Площадь под кривой для FC составила 0,903 (95% доверительный интервал: 0,776-1,000; $p = 0,001$), для EDN – 0,882 (95% доверительный интервал: 0,750-1,000; $p = 0,002$).

С целью улучшения методов неинвазивной диагностики БК при акСпА построили модель логистической регрессии, сочетающая оценку FC и EDN. Комбинированный тест с концентрациями FC 120,32 мкг/г и выше или EDN 0,700 мкг/г и выше продемонстрировал чувствительность 87,5% и специфичность 77,8% в классификации пациентов групп А и В, диагностическая точность теста составила 84,0%.

Обсуждение.

СпА характеризуются повышенным риском развития ВЗК, потенциально инвалидизирующих заболеваний, раннее выявление которых, в целом, способствует росту качества оказываемой медицинской помощи [17]. При этом диагностический поиск БК у пациентов с акСпА иногда связан с определенными трудностями. Не существует «золотого стандарта» или однозначных диагностических критериев БК, диагноз устанавливается на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений [6]. Более того, важность раннего выявления ВЗК у данной категории пациентов обусловлена потенциальными как негативными последствиями, связанными с длительной терапией акСпА, например, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и ингибиторами интерлейкина-17, так и предполагаемым увеличением риска прогрессирования БК [18]. С этой целью ведутся работы по созданию и валидации наиболее точных и эконо-

Таблица 2

Сравнение фекальных маркеров в исследуемых группах

Table 2

Comparison of fecal markers in the groups studied

Группа	БК-АкСпА (n=16)		АкСпА (n=29)		БК (n=25)		Статистическая значимость (критерий Краскела-Уоллиса)
	М	Q ₁ -Q ₃	М	Q ₁ -Q ₃	М	Q ₁ -Q ₃	
FC, мкг/г	929,77	761,49-1193,27	125,39	49,93-309,97	356,36	120,32-1805,00	0.013*
EDN, мкг/г	2,30	1,19-7,67	0,39	0,10-0,56	1,94	0,40-3,22	0.037†

Примечание. Парное сравнение (U-критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони): *FC – БК-акСпА vs акСпА (U-критерий – 13.395; $p = 0.026$), АкСпА vs БК (U-критерий – -8.890; $p = 0.083$), БК-АкСпА vs БК (U-критерий – 4.505; $p = 1.000$); †EDN – БК-акСпА vs акСпА (U-критерий – 11.406; $p = 0.038$), АкСпА vs БК (U-критерий – -7.550; $p = 0.190$), БК-АкСпА vs БК (U-критерий – 3.856; $p = 1.000$). АкСпА – аксиальный спондилоартрит; БК – болезнь Крона; БК-АкСпА – аксиальный спондилоартрит, ассоциированный с болезнью Крона; EDN – eosinophilic-derived neurotoxin; FC – fecal calprotectin; М – медиана; Q₁-Q₃ – верхний и нижний квартили.

Pairwise comparison (Bonferroni-corrected Mann-Whitney U test): *FC – CD-axSpA vs axSpA (U test – 13.395; $p = 0.026$), axSpA vs CD (U test – -8.890; $p = 0.083$), CD-axSpA vs CD (U test – 4.505; $p = 1.000$); †EDN – CD-axSpA vs axSpA (U test – 11.406; $p = 0.038$), axSpA vs CD (U test – -7.550; $p = 0.190$) CD-axSpA vs CD (U test – 3.856; $p = 1.000$). axSpA – axial spondyloarthritis; CD – Crohn's disease; CD-axSpA – axial spindyloarthritis associated with Crohn's disease; EDN – eosinophilic-derived neurotoxin; FC – fecal calprotectin; M – median; Q₁-Q₃ – the lower quartile and the upper quartile.

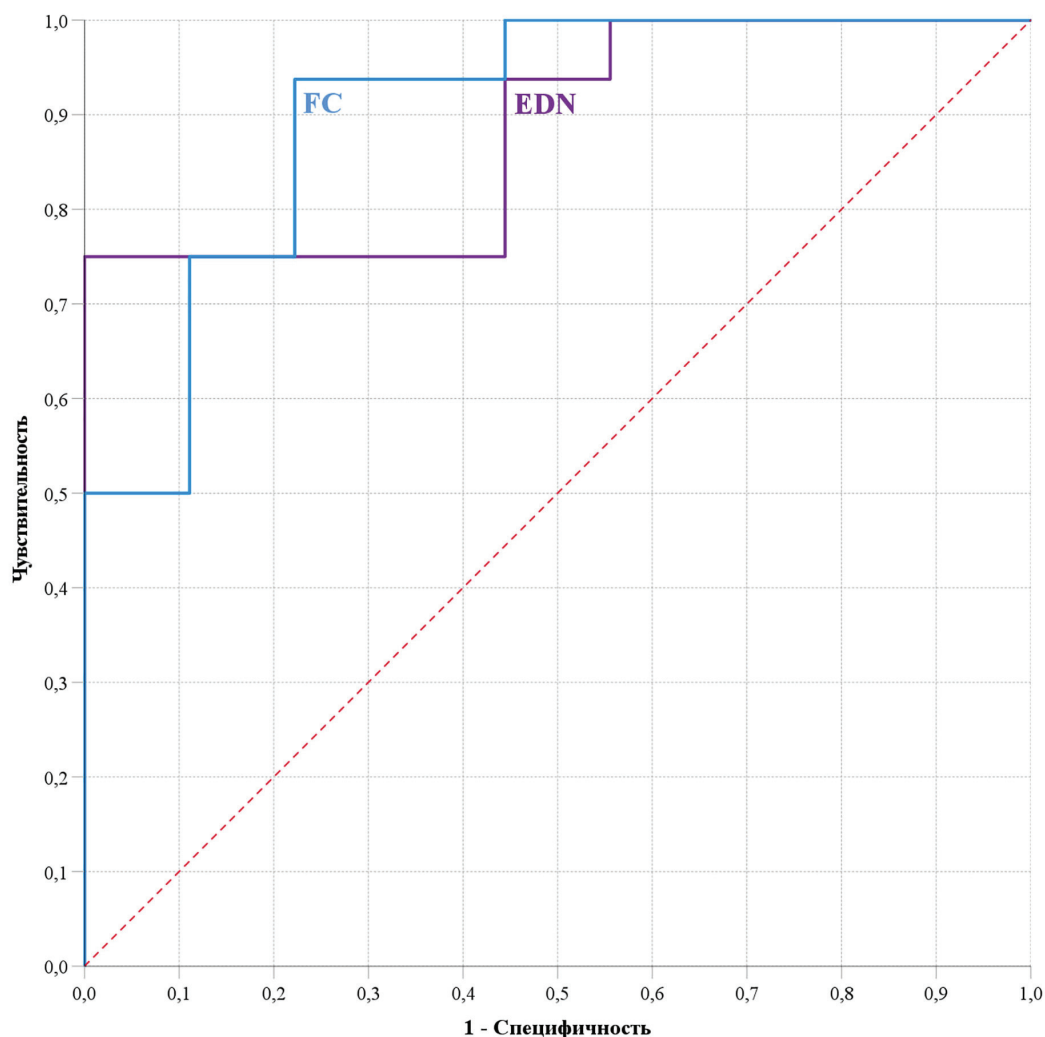


Рис. 1. ROC-кривые прогностической значимости измерения кальпротектина и эозинофильного нейротоксина в кале в дифференциальной диагностике между идиопатическим аксиальным спондилоартритом и аксиальным спондилоартритом, ассоциированным с болезнью Крона. EDN – eosinophil-derived neurotoxin; FC – fecal calprotectin.

Fig. 1. ROC-curves of the prognostic significance of the calprotectin and eosinophil-derived neurotoxin in feces in the differential diagnosis between idiopathic axial spondyloarthritis and Crohn's disease-associated axial spondyloarthritis. EDN – eosinophil-derived neurotoxin; FC – fecal calprotectin.

мически целесообразных алгоритмов скрининга и диагностики ВЗК.

Начальным этапом диагностики сочетанной патологии служит клиническое подозрение на наличие заболевания и своевременное направление к специалисту. С этой позиции Группой итальянских экспертов по ВЗК-ассоциированному СпА по результатам систематического обзора и голосования предложено использовать систему «красных флагов». Так, для ревматолога, наблюдающего пациента с аксСпА, поводом для направления к гастроэнтерологу может послужить наличие у больного хотя бы одного из «больших» критериев, таких как хроническая диарея (изменение привычки опорожнения кишечника с жидким стулом и/или увеличением количества дефекаций в день продолжительностью >4 недель), хроническая абдоминальная боль (>3 месяцев), ректальные кровотечения (кроме кровотечения из геморроидальных вен), перианальные свищи или абсцессы (в прошлом или в настоящем), ночные симптомы (диарея или боли в животе), или 3 «малых

критериев» – немотивированной потери массы тела (>5% за последние 3 месяца), лихорадки (необъяснимой другими причинами и ассоциированной с повышением маркеров воспаления), семейного анамнеза ВЗК, анемии (необъяснимой другими причинами) и рецидивирующего афтозного стоматита [19].

Использование биомаркеров в диагностике ВЗК-АксСпА также имеет ряд особенностей. Известна роль исследования антигена HLA-B27 в диагностике АС и нерентгенографического АксСпА, при которых распространенность данного генетического маркера достигает 85-95%. В то же время частота носительства антигена HLA-B27 при ВЗК-аксСпА колеблется от 25% до 78%, в среднем составляя 50% [20]. Так как клинические характеристики «классического» и ВЗК-ассоциированного АксСпА идентичны, основываясь на различии в распространенности генетического маркера, некоторые авторы предлагают более тщательно обследовать на наличие ВЗК всех HLA-B27-негативных пациентов с аксСпА

в том числе с использованием колоноскопии [21]. В нашем исследовании также обнаружена меньшая распространенность носительства HLA-B27 среди пациентов с БК-аксСпА в сравнении с классическим аксСпА, что отражало повышение риска негативного результата типирования данного антигена у пациентов с сочетанной патологией более чем в 3,8 раз. И хотя полученные данные следует интерпретировать с осторожностью с учетом оценки только популяции пациентов с БК (а не ВЗК в целом), небольшого объема выборки и уровня значимости различия, приближающегося к случайному, в целом, результат может указывать на целесообразность практической рекомендации по скринингу ВЗК у пациентов с аксСпА, не ассоциированным с носительством антигена HLA-B27.

FC, как неинвазивный маркер кишечного воспаления, считается полезным инструментом в диагностике ВЗК и ведении пациентов с данными заболеваниями. Он позволяет дифференцировать активное и неактивное течение болезни, прогнозировать возможное обострение и мониторировать ответ на лечение. Однако прием некоторых лекарственных препаратов, в особенности НПВП, ацетилсалициловой кислоты в низких дозах и ингибиторов протонной помпы, может быть ассоциирован с более высокой концентрацией FC у людей с неизменной слизистой кишечника при колоноскопии [22, 23]. Кроме того, высокая распространенность субклинического воспаления ЖКТ при СпА служит важным фактором, ограничивающим диагностическую ценность FC в диагностике ВЗК в данной популяции. Так, в мета-анализе 2020 г. обнаружено не только повышение концентрации кальпротектина в стуле и крови у пациентов с АксСпА, но и положительная корреляция данных маркеров с СОЭ, СРБ и индексами BASDAI и BASFI. Авторы даже рассматривают их использование в качестве потенциальных маркеров диагностики и оценки активности заболевания [24]. В целом, частота повышения FC при АксСпА по данным разных исследований колеблется от 21,2% до 70,7%, что ассоциировано с воспалением слизистой кишечника на макроскопическом уровне в 41,7-100% случаев, а микроскопическом – в 11-80% случаев. Предлагаются различные уровни FC, скорректированные для популяции пациентов с СпА. Так, концентрация 132 мкг/г и выше обладала чувствительностью 66,7% и специфичностью 76,9% в диагностике ВЗК, а уровень 266 мкг/г – 100% и 78,7%, соответственно [25]. В нашем исследовании мы также продемонстрировали повышение FC выше 50 мкг/г у большинства пациентов с АксСпА. При этом концентрация FC 177,28 мкг/г и выше была ассоциирована с БК с сопоставимыми относительно невысокими показателями точности теста. В связи с этим одним из возможных путей улучшения неинвазивной диагностики ВЗК при СпА может стать поиск альтернативных маркеров поражения кишечника.

Несколькими исследованиями продемонстрировано, что при активном течении ВЗК в слизистой кишечника в повышенном количестве аккумулируются эозинофилы, которые при дегрануляции выделяют различные цитотоксические белки [26].

Тем не менее, данные об участии эозинофилов и ферментов их гранул в патогенезе ВЗК остаются противоречивыми. Одно из первых исследований по оценке уровня фекальных эозинофильных маркеров при ВЗК, проведенное Saitoh et al. в 1999 г., продемонстрировало значимое повышение уровня EDN и эозинофильного катионного белка у пациентов с БК и ЯК в активную фазу как в сравнении с неактивным течением ВЗК, так и контрольной группой. Более того, повышение обоих маркеров было ассоциировано с обострением заболевания в течение 3 месяцев при БК, но не ЯК. Также в одном из исследований концентрация EDN в стуле не только повышалась и положительно коррелировала с концентрацией FC, но и являлась предиктором полной ремиссии при нормализации показателя в течение 8 недель лечения, в особенности у пациентов с БК. С другой стороны, согласно исследованию Dainese и соавт. с участием 21 пациента с БК и 40 пациентов с ЯК, концентрации как EDN, так и эозинофильного катионного пептида в крови не имели корреляции с выраженностью инфильтрации слизистой кишечника эозинофилами, а также не показали себя в качестве возможных предикторов обострения у пациентов с ремиссией ВЗК. Более того в исследовании Amcoff и соавт. у 49 испытуемых с БК концентрация EDN в период ремиссии была статистически значимо выше, чем в период обострения, в отличие от пациентов с ЯК. Сами авторы объясняют это различием в цитокиновом микроокружении слизистой кишечника при БК и ЯК, по-разному влияющим на активацию эозинофилов [27-30]. Хотя данные неоднозначны, они не только указывают на роль эозинофильного воспаления в слизистой оболочке кишечника при ВЗК, в частности БК, но и демонстрируют потенциальную ценность исследования эозинофильных маркеров для практической медицины.

В нашем исследовании впервые продемонстрировали роль оценки фекального EDN в диагностике БК в популяции пациентов с АС и нерентгенографическим АксСпА. Как и в случае оценки FC, медиана концентрации EDN была несколько выше нижней границы нормы у пациентов с АксСпА (до 0,36 мкг/г). Примечательно, что статистически значимое повышение концентраций как FC, так и EDN наблюдалось у пациентов с БК-АксСпА, но не у пациентов с изолированным БК в сравнении с пациентами с «классическим» АксСпА. Кроме того обнаружено, что повышение EDN в стуле более 0,745 мкг/г у пациентов с АксСпА может быть ассоциировано с наличием БК, при этом в сравнении с оценкой FC специфичность теста оказалась на 13,9% выше, а чувствительность – на 6,5% ниже.

Далее провели оценку диагностической точности комбинированного теста, сочетающего FC и EDN, с целью обнаружения БК в популяции пациентов с АксСпА. Обнаружено, что доля правильно классифицированных случаев с помощью комбинации FC и EDN была выше, чем при изолированной оценке данных маркеров на 7,8% и 5,4%, соответственно.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, статистическая значимость полученных данных лимитирована малым объемом

выборки. Во-вторых, в исследование включались пациенты с уже установленными диагнозами БК и АксСпА в активной фазе на различных этапах лечения, что значительно влияет на разнородность выборки. Данная проблема может быть решена проведением проспективных исследований, направленных на изучение развития БК-АксСпА. И хотя следует учесть, что исследование маркеров кишечного воспаления не заменяет эндоскопических и морфологических методов в диагностике ВЗК, полученные данные свидетельствуют о потенциальной значимости комплексного исследования фекальных маркеров воспаления, а именно FC и EDN, в оценке предтестовой вероятности обнаружения БК в группе пациентов с аксСпА на «доинвазивном» этапе диагностического поиска.

Выводы.

У пациентов с БК-АксСпА выявлено статистически значимое повышение концентраций FC и EDN в стуле в сравнении с «классическим» АксСпА. При этом не обнаружили статистически значимых различий в концентрации обоих маркеров между пациентами с БК и «классическим» АксСпА.

Комбинация обоих неинвазивных маркеров с пороговыми концентрациями 120,32 мкг/г для FC и 0,70 мкг/г для EDN позволяет дифференцировать «классический» и ассоциированный с БК виды АксСпА с большей точностью (84,0%), чем изолированная оценка данных маркеров.

В популяции пациентов с АксСпА кандидатами на проведение комбинированного теста уровней фекальных маркеров воспаления (FC и EDN) следует рассматривать не только больных с типичными симптомами ВЗК, но и бессимптомных пациентов, не имеющих носительства антигена HLA-B27.

Необходимы дальнейшие исследования в области улучшения способов диагностики ВЗК-ассоциированных СпА, в частности БК-АксСпА.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес Ш.Ф., Ребров А.П., Дубинина Т.В., [и др.]. Спондилоартриты: современная терминология и определения // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, №5. – С.84–88. [Erdes ShF, Rebrov AP, Dubinina TV, et al. Spondyloarthritis: sovremennaya terminologiya i opredeleniya [Spondyloarthritis: modern terminology and definitions]. Terapevticheskij arhiv [Therapeutic Archive]. 2019; 91 (5): 84–88. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000208
2. Эрдес Ш.Ф. История анкилозирующего спондилита: путь от динозавров до ASAS // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52, № 1. – С.110-114. [Erdes ShF. Istoriya ankiloziruyushchego spondilita: put' ot dinozavrov do ASAS [History of ankylosing spondylitis: the

journey from dinosaurs to ASAS]. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya [Rheumatology Science and Practice]. 2014; 52 (1): 110-114. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-110-114

3. Akgul O, Ozgocmen S. Classification criteria for spondyloarthropathies. World J Orthop. 2011; 2 (12): 107-115. DOI: 10.5312/wjo.v2.i12.07
4. Мазуров В.И. (ред.). Клиническая ревматология, 3-е издание, переработанное и дополненное: Руководство для врачей // Москва: Е-нота, 2021. – 696 с. [Mazurov VI. Klinicheskaya revmatologiya, 3-e izdanie, pererabotannoe i dopolnennoe: Rukovodstvo dlya vrachej [Clinical rheumatology, 3rd edition, revised and enlarged: A guide for doctors]. Moskva: E-noto [Moscow, E-noto]. 2021; 696 p. (In Russ.)].
5. Caviglia GP, Garrone A, Bertolino C, et al. Epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases: A Population Study in a Healthcare District of North-West Italy. J Clin Med. 2023; 12 (2): 641. DOI: 10.3390/jcm12020641
6. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И., [и др.]. Клинические рекомендации: Болезнь Крона (K50), взрослые // Колопроктология. – 2023. – Т. 22, №3. – С.10-49. [Shelygin YuA, Ivashkin VT, Achkasov SI, et al. Klinicheskie rekomendacii: Bolezn' Krona (K50), vzroslye [Clinical guidelines: Crohn's disease (K50), adults]. Koloproktologiya [Koloproktologia]. 2023; 22 (3): 10-49. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49
7. Gordon H, Burisch J, Ellul P, et al. ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2024; 18 (1): 1-37. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad108
8. Peluso R, Di Minno MN, Iervolino S, et al. Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment. Clin Dev Immunol. 2013; 2013. DOI: 10.1155/2013/631408
9. Гайнуллина Г.Р. О особенностях поражения суставов и энтезисов у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 3.1.18. // Казанский государственный медицинский университет. – Казань, 2022. – 24 с. [Gainullina GR. Osobennosti porazheniya sustavov i entezisov u patientsov s vospalitel'nymi zaboolevaniyami kishechnika: avtoferat dissertatsii na soiskaniye uchenoy stepeni kandidata meditsinskikh nauk [Peculiarities of joint and entheses lesions in patients with inflammatory bowel diseases: abstract of a dissertation for the degree of candidate of medical sciences]. Kazan': Kazanskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitetavtoferat [Kazan: Kazan State Medical University]. 2022; 24 p. (In Russ.)].
10. Белоусова Е.Н., Одинцова А.Х., Протопопов М.С., Абдулганиева Д.И. Критерии воспалительной боли в спине ASAS: диагностическая значимость у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника // Научно-практическая ревматология. – 2019. – Т. 57, № 2. – С.175-179. [Belousova EN, Odintsova OH, Protopopov MS, Abdulganieva DI. Kriterii vospalitel'noj boli v spine ASAS: diagnosticheskaya znachimost' u pacientov s vospalitel'nymi zaboolevaniyami kishechnika [ASAS criteria for inflammatory back pain: diagnostic significance in patients with inflammatory bowel disease]. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya [Rheumatology Science and Practice]. 2019; 57 (2): 175-179. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-175-179
11. Schwartzman M, Ermann J, Kuhn KA, et al. Spondyloarthritis in inflammatory bowel disease cohorts: systematic literature review and critical appraisal of study designs. RMD Open. 2022; 8 (1): e001777. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-001777
12. Rodríguez-Reyna TS, Martínez-Reyes C, Yamamoto-Furusho JK. Rheumatic manifestations of inflammatory

- bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2009; 15 (44): 5517-5524. DOI: 10.3748/wjg.15.5517
13. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Спондилоартриты: некоторые аспекты патогенеза и диагностики // *Клиницист.* – 2019. – Т. 13, № 3–4. – С.10–14. [Shostak NA, Pravdyuk NG. Spondyloarthritis: nekotorye aspekty patogeneza i diagnostiki [Spondyloarthritis: aspects of pathogenesis and diagnostics]. *Klinitsist [The Clinician]*. 2019; 13 (3–4): 10–14. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-10-14
 14. Benfaremo D, Luchetti MM, Gabrielli A. Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease-Associated Spondyloarthritis: State of the Art and Unmet Needs. *J Immunol Res.* 2019; 2019: 8630871. DOI: 10.1155/2019/8630871
 15. Loktionov A. Eosinophils in the gastrointestinal tract and their role in the pathogenesis of major colorectal disorders. *World J Gastroenterol.* 2019; 25 (27): 3503-3526. DOI: 10.3748/wjg.v25.i27.3503
 16. Jacobs I, Ceulemans M, Wauters L, et al. Role of Eosinophils in Intestinal Inflammation and Fibrosis in Inflammatory Bowel Disease: An Overlooked Villain? *Front Immunol.* 2021; 12: 754413. DOI: 10.3389/fimmu.2021.754413
 17. Иванова Л.В., Акулинушкина Е.Ю., Лапшина С.А., Абдулганиева Д.И. Ранняя диагностика воспалительных заболеваний кишечника у пациентов со спондилоартритами // *Практическая медицина.* – 2023. – Т. 21, № 2. – С.54-57. [Ivanova LV, Akulinushkina EYu, Lapshina SA, Abdulganieva DI. Rannaya diagnostika vospalitel'nykh zabozevanij kishechnika u pacientov so spondyloartritami [Early diagnosis of inflammatory bowel diseases in patients with spondyloarthritis]. *Prakticheskaya medicina [Practical medicine]*. 2023; 21 (2): 54-57. (In Russ.)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2-54-57
 18. Шукина О.Б. Внекишечные проявления как фактор риска прогрессирования болезни Крона // *Научно-практическая ревматология.* – 2016. – Т. 54, № S1. – С.131-131. [Shchukina OB. Vnekishechnye proyavleniya kak faktor riska progressirovaniya bolezni Krona [Extra-intestinal manifestations as a risk factor of progression of Crohn's disease]. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia [Rheumatology Science and Practice]*. 2016; 54 (S1): 131-131. (In Russ.)].
 19. Felice C, Leccese P, Scudeller L, et al. Red flags for appropriate referral to the gastroenterologist and the rheumatologist of patients with inflammatory bowel disease and spondyloarthritis. *Clin Exp Immunol.* 2019; 196 (1): 123-138. DOI:10.1111/cei.13246
 20. Brakenhoff LK, van der Heijde DM, Hommes DW, et al. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2010; 4 (3): 257-268. DOI: 10.1016/j.crohns.2009.11.005
 21. Stone JH. *A Clinician's Pearls & Myths in Rheumatology.* Springer International Publishing. 2023; 794 p.
 22. D'Amico F, Nancey S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. A Practical Guide for Faecal Calprotectin Measurement: Myths and Realities. *J Crohns Colitis.* 2021; 15 (1): 152-161. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa093
 23. Lundgren D, Eklöf V, Palmqvist R, et al. Proton pump inhibitor use is associated with elevated faecal calprotectin levels. A cross-sectional study on subjects referred for colonoscopy. *Scand J Gastroenterol.* 2019; 54 (2): 152-157. DOI: 10.1080/00365521.2019.1566493
 24. Ma Y, Fan D, Xu S, et al. Calprotectin in spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2020; 88: 106948. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106948
 25. Di Jiang C, Raine T. IBD considerations in spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020; 12: 1759720X20939410. DOI: 10.1177/1759720X20939410
 26. Desreumaux P, Nutten S, Colombel JF. Activated eosinophils in inflammatory bowel disease: do they matter? *Am J Gastroenterol.* 1999; 94 (12): 3396-3398. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01657.x
 27. Saitoh O, Kojima K, Sugi K, et al. Fecal eosinophil granule-derived proteins reflect disease activity in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94 (12): 3513-3520. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01640.x
 28. Wagner M, Peterson CG, Ridefelt P, et al. Fecal markers of inflammation used as surrogate markers for treatment outcome in relapsing inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008; 14 (36): 5584-5588. DOI: 10.3748/wjg.14.5584
 29. Dainese R, Galliani EA, De Lazzari F, et al. Role of serological markers of activated eosinophils in inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 24 (4): 393-397. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328350f91f
 30. Amcoff K, Cao Y, Zhulina Y, et al. Prognostic significance of faecal eosinophil granule proteins in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2019; 54 (10): 1237-1244. DOI: 10.1080/00365521.2019.1670251

ВЛИЯНИЕ КУРСА ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ НА СПОСОБНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ К ФОРМИРОВАНИЮ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ЛОВУШЕК

ЗОЛОТОВ АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-6775-323X; канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12. Тел. 8-913-977-77-96. E-mail: azolotov@mail.ru

НОВИКОВ ДМИТРИЙ ГЕОРГИЕВИЧ, ORCID ID: 000-0002-4339-2222; канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ДПО, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644001 Омск, ул. 20 лет РККА, 15/1. Тел. 8-381-237-27-25. E-mail: novikov.dm.omsk@gmail.com

ДЬЯЧЕНКО ЕЛЕНА ИГОРЕВНА, ORCID ID: 0009-0005-3081-3226; ФГБОУ ВО «ОмГПУ», младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории биохимии, Россия, 644099 Омск, ул. Набережная Тухачевского 14, Тел. 8-381-223-12-20. E-mail: dyachenko.ea@gkpc.buzoo.ru

МОРДЫК АННА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-6196-7256; докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12. Тел. 8-913-649-21-10. E-mail: amordik@mail.ru

РОМАНОВА МАРИЯ АЛЕКСЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-1775-607X; канд. мед. наук, доцент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12. Тел. 8-906-992-74-24. E-mail: tmari1@mail.ru

ИНДУТНЫЙ АНТОН ВАСИЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-1951-5824; докт. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644001 Омск, ул. 20 лет РККА, 15/1. Тел. 8-3812-37-20-51. E-mail: anton@indutny.com

КИРИЧЕНКО НИКОЛАЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-8411-0973; младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644001 Омск, ул. 20 лет РККА, 15/1. Тел. 8-381-237-27-25. E-mail: honomer_1608@mail.ru

ХОЛОДЕНКО АЛЕКСАНДР ОЛЕГОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-2830-161X; аспирант кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12. E-mail: ptuhin.aleksandr@gmail.com

ПЕРЕСКОК АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0009-0009-7622-7627; ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики ДПО, лаборант-исследователь Центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644001 Омск, ул. 20 лет РККА, 15/1. Тел. 8-381-237-27-25. E-mail: alexey.pereskok@gmail.com

Реферат. Введение. Нейтрофильные внеклеточные ловушки играют важную роль в патогенезе туберкулезной инфекции, однако влияние противотуберкулезной химиотерапии на процесс их формирования остается неизученным. **Цель.** Изучить влияние химиотерапии туберкулеза органов дыхания на способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек. **Материалы и методы.** Исследовали способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек после воздействия неспецифического антигенного стимулятора. В исследование вошли 30 здоровых детей (группа «Контроль») и 21 ребенок с туберкулезом органов дыхания (группа «ТОД»). В подгруппе «ТОД (точка 1)» все исследования проводились на момент первичного выявления заболевания, в подгруппе «ТОД (точка 2)» – через 6 мес. после начала курса химиотерапии туберкулеза. **Результаты и их обсуждение.** У детей подгруппы «ТОД (точка 1)» процент клеток раннего нетоза, а также доли облаковидных и нитевидных ловушек, были статистически значимо больше в сравнении с группой «Контроль» ($p=0,0112$, $p=0,0041$ и $p=0,0093$, соответственно). Через 6 месяцев после начала курса химиотерапии туберкулеза, способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек изменилась: в подгруппе «ТОД (точка 2)» снижалась доля клеток раннего нетоза, только у одного ребенка были определены облаковидные нейтрофильные ловушки – у остальных детей облаковидные ловушки не формировались, тогда как процент нитевидных нейтрофильных внеклеточных ловушек между группами значимо не различался ($p>0,05$). **Выводы.** Таким образом, после проведения химиотерапии туберкулеза происходит преимущественное снижение доли облаковидных ловушек и клеток раннего нетоза.

Ключевые слова: дети, туберкулезная инфекция, химиотерапия, нетоз, нейтрофильные внеклеточные ловушки, способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек.

Для ссылки: Золотов А.Н., Новиков Д.Г., Дьяченко Е.И., [и др.]. Влияние курса химиотерапии туберкулеза органов дыхания на способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 6. – С. 37–42. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).37-42.

INFLUENCE OF RESPIRATORY TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY ON THE ABILITY OF NEUTROPHILS TO FORM EXTRACELLULAR TRAPS

ZOLOTOV ALEXANDER N., ORCID ID: 0000-0002-6775-323X; Cand. sc. med., Senior Researcher at the Central Research Laboratory, Associate Professor at the Department of Pathophysiology, Omsk State Medical University, 12 Lenin str., 644099, Omsk, Russia. E-mail: azolotov@mail.ru

NOVIKOV DMITRIJ G., ORCID ID: 000-0002-4339-2222; Cand. sc. med., Associate Professor, Head of the Central Research Laboratory, Omsk State Medical University, 12 Lenin str., 644099, Omsk, Russia. E-mail: novikov.dm.omsk@gmail.com

DYACHENKO ELENA I., ORCID ID: 0009-0005-3081-3226; Junior Researcher, Biochemistry Research Laboratory, Omsk State Pedagogical University, 14 Tukhachevsky Quay, 644099 Omsk, Russia. E-mail: dyachenko.ea@gkpc.buzoo.ru

MORDYK ANNA V., ORCID ID: 0000-0001-6196-7256; Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Phthysiology, Phthysiological surgery and Infectious Diseases of Omsk State Medical University, 12 Lenin str., 644099 Omsk, Russia. E-mail: amordik@mail.ru

ROMANOVA MARIYA A., ORCID ID: 0000-0002-1775-607X; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Phthysiology, Phthysiological Surgery and Infectious Diseases, Omsk State Medical University, 12 Lenin str., 644099 Omsk, Russia. E-mail: rmari1@mail.ru

INDUTNY ANTON V., ORCID ID: 0000-0003-1951-5824; Dr. sc. med., Associate Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, including Postgraduate Training Courses, Omsk State Medical University, 15/1 20-let RSKA str., 644001 Omsk, Russia. E-mail: anton@indutny.com

KIRICHENKO NIKOLAJ A., ORCID ID: 0000-0002-8411-0973; Junior Researcher at the Central Research Laboratory, Omsk State Medical University, 15/1 20-let RSKA str., 644001 Omsk, Russia. E-mail: honomer_1608@mail.ru

HOLODENKO ALEXANDER O., ORCID ID: 0000-0002-2830-161X; Postgraduate Student at the Department of Phthysiology, Phthysiological Surgery and Infectious Diseases, Omsk State Medical University, 12 Lenin str., 644099 Omsk, Russia. E-mail: ptuhin.aleksandr@gmail.com

PERESKOK ALEKSEJ V., ORCID ID: 0009-0009-7622-7627; Assistant Professor at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, including Postgraduate Training Courses, Omsk State Medical University, Researcher at the Central Research Laboratory, Omsk State Medical University, 15/1 20-let RSKA str., 644001 Omsk, Russia. E-mail: alexey.pereskoc@gmail.com

Abstracts. Introduction. Neutrophil extracellular traps (NETs) are essential in the pathogenesis of tuberculosis infection, but the influence of antituberculosis chemotherapy on their formation remains unexplored. **Aim.** The aim of the study was to analyze the effect of respiratory tuberculosis chemotherapy on the ability of neutrophils to form extracellular traps. **Materials and Methods.** The ability of neutrophils to form extracellular traps after being exposed to a nonspecific antigenic stimulant was studied. The study included 51 healthy children (Control Group) and 21 children with respiratory tuberculosis (TB Group). In the "TB (point 1)" subgroup, all studies were performed at the first-time TB diagnosis, while in the "TB (point 2)" subgroup, they were conducted 6 months after the start of tuberculosis chemotherapy. **Results and Discussion.** In the children of the "TB (point 1)" subgroup, the percentage of early NETosis cells and the proportion of cloud-shaped and filamentous neutrophil extracellular traps were significantly higher statistically as compared to the "Control" group ($p=0.0112$, $p=0.0041$ and $p=0.0093$, respectively). Six months after the start of antituberculosis chemotherapy, the ability of neutrophils to form extracellular traps changed: In the "TB (point 2)" subgroup, the proportion of early NETosis cells decreased, only one child had cloud-shaped neutrophil extracellular traps – the other children did not form cloud-shaped neutrophil extracellular traps, while the percentage of filamentous neutrophil extracellular traps was not significantly different between the groups ($p>0.05$). **Conclusions.** Thus, after tuberculosis chemotherapy, there is a preferential decrease in the percentage of cloud-shaped neutrophil extracellular traps and early NETosis cells. **Keywords:** children, tuberculosis infection, chemotherapy, NETosis, neutrophil extracellular traps, ability of neutrophils to form NETs.

For reference: Zolotov AN, Novikov DG, Dyachenko EI, et al. Influence of respiratory tuberculosis chemotherapy on the ability of neutrophils to form extracellular traps. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (6): 37-42. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).37-42.

Введение. Исследования в области фтизиатрии уделяют особое внимание проблемам детского туберкулеза, что обусловлено социальной значимостью заболевания и диагностическими трудностями, связанными с широким спектром клинических проявлений детского туберкулеза [1]. Проводимая рентгенография грудной клетки не всегда информативна, а бактериологическое исследование мокроты в ряде случаев затруднено в связи со сложностью сбора образцов и низким бактериовыделением, в сравнении с взрослыми [2]. Однако отдельный интерес представляют тесты, которые могли бы использоваться для оценки тяжести заболевания и мониторинга эффективности противотуберкулезной терапии. Достаточно перспективным подходом представляется оценка способности нейтрофильных лейкоцитов к формированию вне-

клеточных ловушек. Нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ) формируются в результате запрограммированного высвобождения нейтрофилом его ДНК и содержимого гранул во внеклеточное пространство, в результате чего образуются сетчатые структуры, в которых сосредоточены гранулярные белки [3]. Физиологическая роль НВЛ заключается в своевременном захвате и уничтожении патогена, поддержании адаптивного иммунного ответа и быстром завершении реакции воспаления [4]. Показана роль НВЛ в патогенезе туберкулезной инфекции [5], однако влияние на процесс формирования НВЛ противотуберкулезной химиотерапии не изучено.

Цель исследования. Изучить влияние химиотерапии туберкулеза органов дыхания на способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек.

Материалы и методы. В исследование случай-контроль вошло 51 детей, разделенных на две группы. Группа «Контроль» составила 30 детей, проходивших наблюдение на педиатрических участках поликлинических учреждений первичного звена здравоохранения, имевших отрицательные результаты реакции на антитела (АТ) (туберкулин) по итогам ежегодной туберкулинодиагностики. Группа «ТОД» составила 21 ребенок с туберкулезом органов дыхания (ТОД). У всех детей была положительная реакция на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и рентгенологические признаки туберкулеза. В группе «ТОД» все исследования проводились в двух исследовательских точках: точка 1 – на момент первичного выявления туберкулеза органов дыхания (подгруппа «ТОД (точка 1)»; точка 2 – через 6 мес. после начала курса химиотерапии туберкулеза (подгруппа «ТОД (точка 2)». Среди заболевших туберкулезом детей зафиксировано 12 (57,1%) мальчиков и 9 (42,9%) девочек. Дошкольниками были 3 (14,3%) детей, начального школьного возраста 11 (52,4%) и 7 (33,3%) детей среднего школьного возраста. Туберкулез внутригрудных лимфоузлов диагностирован у 7 (33,3%) детей, первичный туберкулезный комплекс у 10 (47,6%), инфильтративный туберкулез легких у 3 (14,3%), очаговый туберкулез легких у 1 (4,8%) ребенка. Один ребенок имел осложненное течение туберкулеза в виде экссудативного плеврита. У всех детей, участвовавших в исследовании в первой и второй, исследовательских точках была сформирована папула. Медиана размера пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) составила 15мм (10; 18) в 1-й исследовательской точке и 10мм (9; 11) во 2-й ($p=0,107$).

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) синдром патологии корня был у 11 (52,4%) детей, ограниченного затемнения у 7 (33,3%) детей, очаговой тени у 7 (33,3%) детей. Правосторонний процесс возник у 8 (38,1%) детей, левосторонний у 5 (23,8%), двусторонний у 3 (14,3%). В патологический процесс были вовлечены бронхопульмональные лимфоузлы у 7 (33,3%) детей, паратрахеальные у 2 (9,5%), трахеобронхиальные у 2 (9,5%), бифуркационные у 2 (9,5%), парааортальные у 2 (9,5%). Несколько групп внутригрудных лимфоузлов было поражено у 4 (19%) детей.

Лечение изониазидом получали 10 детей (47,6%), пиперазидом – 19 (90,5%), этамбутолом – 12 (57,1%), рифампицином – 10 (47,6%), ПАСК (пара-Аминосалициловая кислота) – 2 (9,5%), протионамидом – 6 (28,6%), фторхинолонами – 6 (28,6%), циклосерином – 3 (14,3%), бедаквалином – 1 (4,8%), теризидоном – 4 (19%). Побочные реакции на прием противотуберкулезных препаратов возникли у 11 детей (52,4%). Гепатотоксичность – это самый распространенный нежелательный эффект, зарегистрированный у 9 детей (42,9%), аллергическая реакция – у 2 детей. Нейротоксическая реакция, диспепсические нарушения и артралгия зафиксированы у 1 ребенка.

Критериями включения в группу «Контроль» считались: возраст от 4-х до 7-и лет; отрицательная проба с АТ (пробу Манту с 2 ТЕ) при проведении ежегодной плановой иммунодиагностики; отсутствие контакта с больными туберкулезом в семье; информированное согласие родителей (или законных представителей) ребенка на включение в исследование. Критерии включения в группу «ТОД» были следующими: возраст от 4-х до 14-ти лет; впервые выявленные положительные кожные иммунологические тесты: проба с АТ (Манту с 2 ТЕ) и проба с АТР (диаскинтест), по поводу которых ребенок направлен в противотуберкулезное учреждение; наличие активного туберкулеза по результатам МСКТ ОГК. Для всех групп критериями исключения являлись: наличие ВИЧ-инфекции у ребенка; отсутствие информированного согласия родителей (законных представителей) на участие в исследовании. Исследование было единогласно одобрено членами Этического комитета ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет (выписка из протокола №5 от 28.04.2023).

Способность нейтрофилов к формированию внеклеточной ловушки проводилась *ex vivo* после выделения нейтрофилов из периферической крови на двойном градиенте плотности фикола-верографина по запатентованной методике [6]. Предварительно нейтрофилы инкубировали с неспецифическим антигенным стимулятором в течение 30 мин при температуре 37°C. В качестве антигенного стимулятора нетоза использовали смесь *Lactobacillus reutri*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosis* и *Bifidumbacterium longum* в составе коммерческого пробиотика. Стимулированные нейтрофилы использовали для приготовления препарата предварительно окрашивая клетки и НВЛ, формирующиеся в процессе стимуляции, двумя красителями – пропидия йодидом и моноклональными антителами CD15/FITC (DAKO, США). После этого, при помощи люминесцентной микроскопии в приготовленном *ex tempore* препарате производили подсчет интактных нейтрофилов, активированных нейтрофилов, гиперактивированных нейтрофилов, клеток раннего нетоза, облаковидных НВЛ, нитевидных НВЛ (*рис. 1*).

Статистическая обработка полученных данных выполнена при помощи программы Statistica 10.0 (StatSoft). Анализируемые показатели обрабатывали непараметрическими методами, с использованием медианы (Me) и межквартильного интервала (Q1-Q3). Уровень статистической значимости различий между группами «Контроль» и «ТОД» оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни, для сравнения двух зависимых выборок между точками 1 и 2 в группе «ТОД» использовали T-критерий Вилкоксона. Предварительно проведена проверка характера распределения и гомогенности дисперсий в группах. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение.

Способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек у пациентов с туберкулезом органов дыхания, определявшаяся до лечения

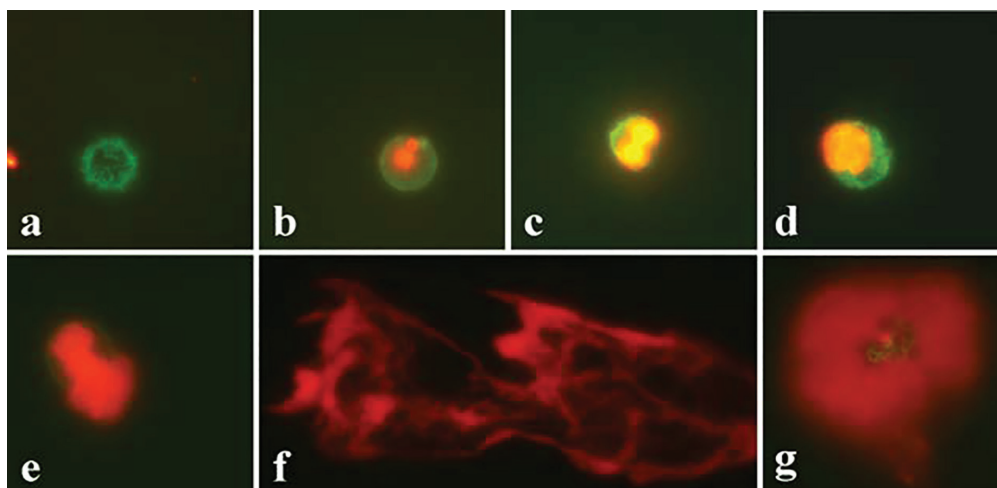


Рисунок 1. Интактный нейтрофил (а), активированный нейтрофил (b), гиперактивированные нейтрофилы (с, d), клетка раннего нетоза (е), нитевидная нейтрофильная внеклеточная ловушка (f), облаковидная нейтрофильная внеклеточная ловушка (g). Люминесцентная микроскопия, x1000.
 Figure 1. Intact neutrophil (a), activated neutrophil (b), hyperactivated neutrophils (c, d), early NETosis cell (e), filamentous neutrophil extracellular trap (f), and cloud-shaped neutrophil extracellular trap (g). Luminescence microscopy, x1000.

отличалась от способности к формированию НВЛ после курса химиотерапии туберкулеза. У детей подгруппы «ТОД (точка 1)» отмечалась повышенная реактивность нейтрофилов в ответ на антигенную стимуляцию – процент клеток раннего нетоза, доли облаковидных НВЛ и нитевидных НВЛ были статистически значимо больше в сравнении с группой «Контроль», уровни статистической значимости различий составили $p=0,0112$, $p=0,0041$ и $p=0,0093$, соответственно (рис. 2). Процентное отношение интактных нейтрофилов в подгруппе «ТОД (точка 1)» было статистически значимо ниже ($p=0,0001$) в сравнении с группой «Контроль» (рис. 2), а процент активированных и гиперактивированных нейтрофилов статистически значимо не отличался (рис. 3).

Через 6 месяцев после начала курса химиотерапии туберкулеза, то есть во второй контрольной точке, способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек изменилась (рис. 2). После 30 минут инкубации нейтрофилов с неспецифическим стимулятором в подгруппе «ТОД (точка 2)» лишь у одного ребенка были определены облаковидные НВЛ, процент которых составил 28%. Нейтрофилы остальных детей во второй контрольной точке облаковидные НВЛ не формировали (рис. 2). Наблюдалась тенденция к снижению способности нейтрофилов формировать нитевидные НВЛ во второй контрольной точке, однако уровень статистической значимости различий между подгруппами «ТОД (точка 1)» и «ТОД (точка 2)» был выше 0,05, впрочем, и со значениями группы «Контроль» во второй исследовательской точке статистически значимых различий не было, что, вероятно, можно объяснить значительным межквартильным интервалом значений процента нитевидных НВЛ в подгруппе «ТОД (точка 2)» (рис. 2). Процент клеток раннего нетоза в подгруппе «ТОД (точка 2)» был статистически значимо ниже значений группы «Кон-

троль» и подгруппы «ТОД (точка 1)» ($p=0,0423$ и $p=0,0101$, соответственно) (рис. 2). Доля интактных нейтрофилов в препарате подгруппы «ТОД (точка 2)» после антигенной стимуляции статистически значимо возросла в сравнении с долей интактных клеток в подгруппе «ТОД (точка 1)» и не отличалась от значений группы «Контроль» (рис. 2). В подгруппе «ТОД (точка 2)» отмечалось статистически значимое снижение доли активированных нейтрофилов после антигенной стимуляции в сравнении с группой «Контроль» ($p=0,0003$) и подгруппой «ТОД (точка 1)» ($p=0,0303$) и в тоже время значительно вырос процент гиперактивированных нейтрофилов, который имел статистически значимые различия с группой «Контроль» ($p=0,0005$) и подгруппой «ТОД (точка 1)» ($p=0,0479$) (рис. 3).

Таким образом, при проведении химиотерапии достоверно снижается содержание облаковидных НВЛ, тогда как уровень нитевидных НВЛ изменяется незначительно. Образование НВЛ является физиологическим процессом с высокой степенью организованности [7]. В свою очередь, по мнению отдельных авторов, от процесса образования НВЛ следует дифференцировать нетоз и рассматривать его как проявление иммунопатологии, при котором нарушена всякого рода организация и последовательность реакций образования НВЛ [8]. При этом нейтрофил вместо формирования нитей из ДНК формирует пылевидные ловушки в форме «облачка» [8]. Нетоз может привести к чрезмерному воспалению за счет повреждения близлежащих клеток и аутоиммунной реакции в результате высвобождения молекулярных паттернов [9, 110]. В то же время химиотерапия снижает интенсивность нетоза, что, вероятно, можно рассматривать как признак восстановления нормальной способности нейтрофилов к формированию НВЛ в условиях снижения микробной нагрузки.

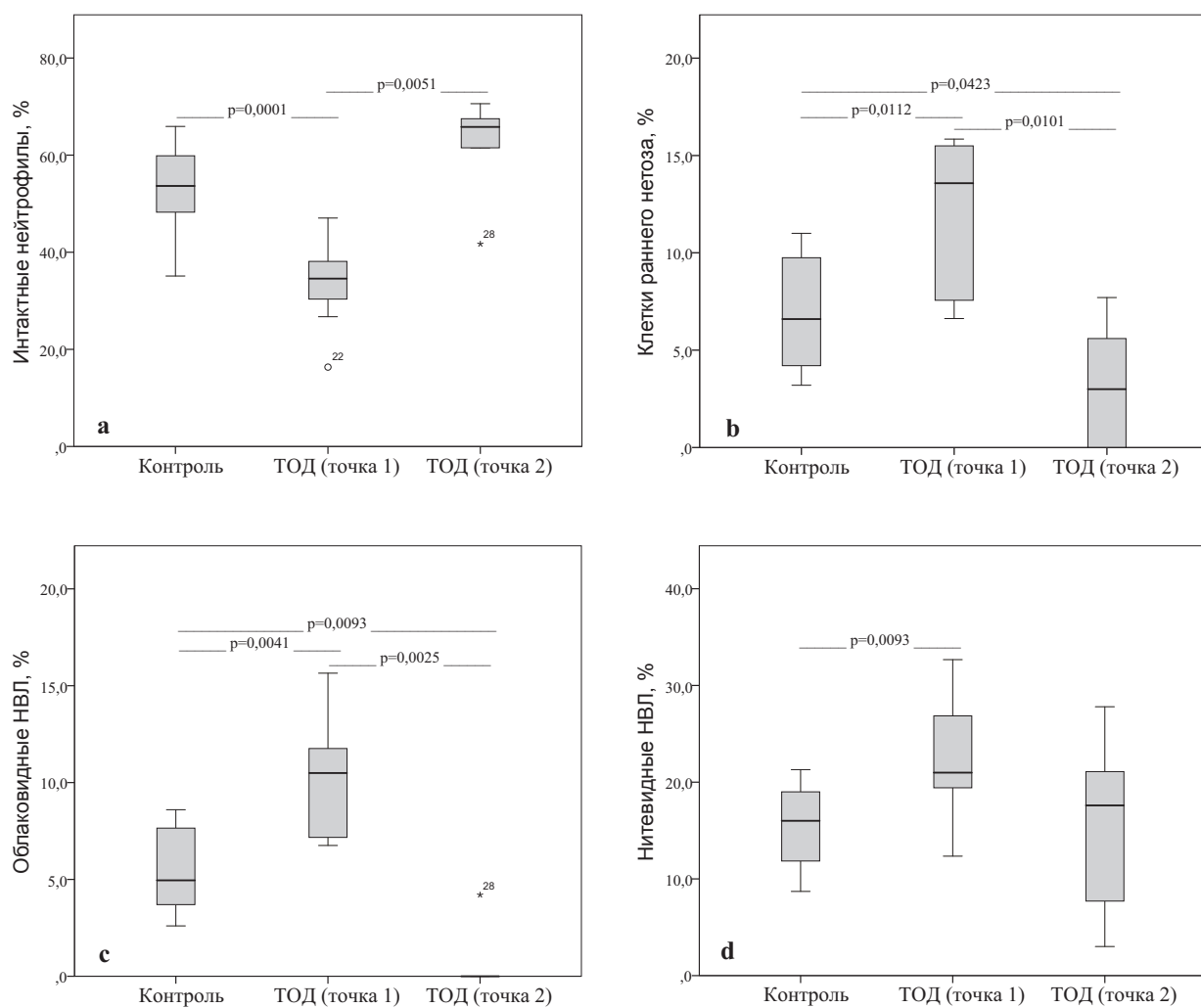


Рисунок 2. Сравнение процентного отношения интактных нейтрофилов (а), клеток раннего нетоза (b), облаковидных нейтрофильных внеклеточных ловушек (с) и нитевидных нейтрофильных внеклеточных ловушек (d) в препаратах нейтрофилов после антигенной стимуляции в исследуемых группах.

Figure 2. Comparing the percentage of intact neutrophils (a), early NETosis cells (b), cloud-shaped neutrophil extracellular trap (c), and filamentous neutrophil extracellular trap (d) in the neutrophil samples after antigenic stimulation in the studied groups.

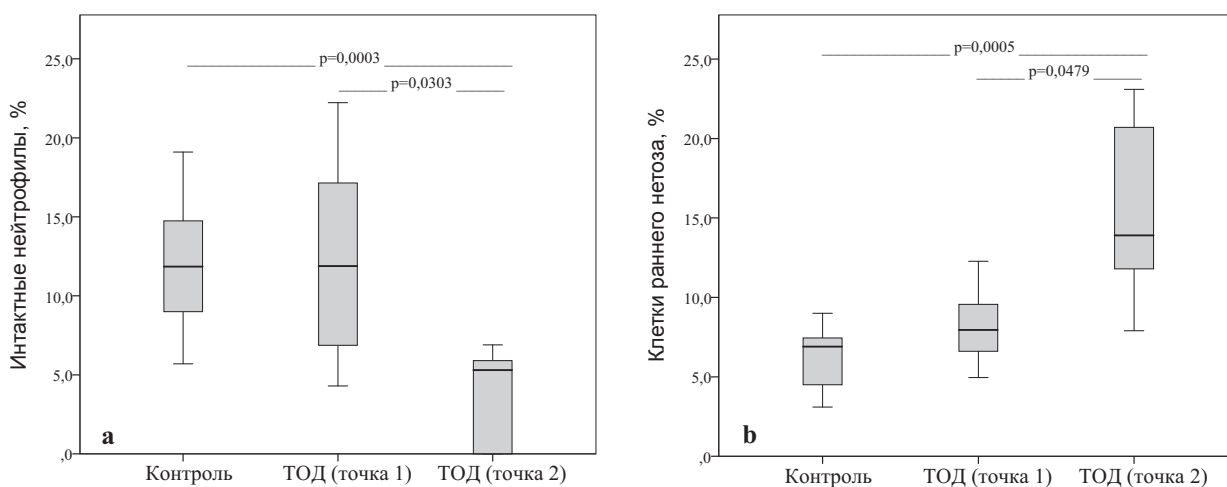


Рисунок 3. Доля активированных (а) и гиперактивированных (b) форм нейтрофилов в препаратах нейтрофилов после антигенной стимуляции в исследуемых группах.

Figure 3: Proportion of activated (a) and hyperactivated (b) forms of neutrophils in the neutrophil samples after antigenic stimulation in the groups studied.

Меньшее количество интактных нейтрофилов у больных туберкулезом до начала химиотерапии вероятно связано с их более высокой способностью к формированию НВЛ, поскольку большая часть нейтрофилов у больных из этой группы переходит в состояние активации. Интересным на наш взгляд является разнонаправленное изменение доли активированных и гиперактивированных нейтрофилов в группах ТОД до и после химиотерапии. Так, в группе ТОД до проведения терапии чаще обнаруживаются активированные нейтрофилы, тогда как наибольшее количество гиперактивированных нейтрофилов наблюдается после проведения химиотерапии. Высокий процент гиперактивированных форм нейтрофилов в препарате после лечения, вероятно, может быть связан со своего рода торможением процесса формирования НВЛ на стадии гиперактивации, что, свидетельствует о снижении пронетотического потенциала нейтрофила. Известно, что некоторые антибиотики способствуют снижению формирования НВЛ и/или деградации уже сформированных внеклеточных ловушек [11]. Возможно, что аналогичные эффекты могут наблюдаться у противотуберкулезных препаратов. Однако, для подтверждения этого предположения необходимы дальнейшие исследования.

Выводы. В проведенном исследовании было показано, что по результатам шестимесячного курса химиотерапии туберкулеза органов дыхания достигается уменьшение способности нейтрофилов к образованию НВЛ. При этом, снижение происходит преимущественно за счет облаковидных НВЛ, ассоциируемых в научных публикациях с иммунопатологией. Таким образом, исследование способности нейтрофилов к образованию НВЛ может в дальнейшем быть использовано в качестве базовой технологии при разработке лабораторного теста для оценки эффективности химиотерапии туберкулеза органов дыхания.

Прозрачность исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-10043, <https://rscf.ru/project/23-25-10043/>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kaguthi G, Nduba V, Nyokabi J, et al. Chest Radiographs for Pediatric TB Diagnosis: Interrater Agreement and Utility. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2014; 2014: 291841. DOI: 10.1155/2014/291841
2. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis; Module 3: Diagnosis – Rapid diagnostics for tuberculosis detection 2021 update [Internet]. Geneva: World Health Organization. 2021; 164 p. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/342331/9789240029415-eng.pdf>
3. Yousefi S, Simon HU. NETosis – Does It Really Represent Nature’s “Suicide Bomber”? *Front Immunol.* 2016; 7: 328. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00328
4. Malachowa N, Kobayashi SD, Freedman B, et al. Staphylococcus aureus leukotoxin GH promotes formation of neutrophil extracellular traps. *J Immunol.* 2013; 191 (12): 6022-6029. DOI: 10.4049/jimmunol.1301821
5. Cavalcante-Silva LHA, Almeida FS, Andrade AG, et al. *Mycobacterium tuberculosis* in a Trap: The Role of Neutrophil Extracellular Traps in Tuberculosis. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (14): 11385. DOI: 10.3390/ijms241411385.
6. Новиков Д.Г., Золотов А.Н., Кириченко Н.А., Мордык А.В. Патент № 2768152 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/569, G01N 33/533, G01N 33/577. Способ обнаружения нейтрофильных внеклеточных ловушек в суправитально окрашенном препарате крови: № 2021129097: заявл. 06.10.2021: опубл. 23.03.2022 / заявитель ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. – 20 с. [Novikov DG, Zolotov AN, Kirichenko NA, Mordyk AV. Patent № 2768152 С1 Rossiyskaya Federatsiya, МПК G01N 33/569, G01N 33/533, G01N 33/577: Sposob obnaruzheniya neytrofil'nykh vnekletochnykh lovushek v supravital'no okrashennom preparate krovi: № 2021129097 : zayavleniye 06 oktyabrya 2021 : opublicovano 23 marta 2022 [Patent № 2768152 С1 Russian Federation, IPC G01N 33/569, G01N 33/533, G01N 33/577: Method for detecting neutrophil extracellular traps in a supravitally stained blood preparation : No. 2021129097 : application 06 October 2021 : published 23 March 2022]. Omskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet [Omsk State Medical University]. 2022; 20 p. (in Russ.)].
7. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004; 303 (5663): 1532-1535. DOI: 10.1126/science.1092385
8. Brinkmann V, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: is immunity the second function of chromatin? *J Cell Biol.* 2012; 198 (5): 773-783. DOI: 10.1083/jcb.201203170
9. Fu X, Liu H, Huang G, Dai SS. The emerging role of neutrophils in autoimmune-associated disorders: effector, predictor, and therapeutic targets. *Med Comm (2020).* 2021; 2 (3): 402-413. DOI: 10.1002/mco.2.69
10. Zhao Y, Marion TN, Wang Q. Multifaceted Roles of Neutrophils in Autoimmune Diseases. *J Immunol Res.* 2019; 2019: 7896738. DOI: 10.1155/2019/7896738
11. Duan Z, Xie T, Chu C, et al. De-escalation antibiotic therapy alleviates organ injury through modulation of NETs formation during sepsis. *Cell Death Discov.* 2021; 7 (1): 345. DOI: 10.1038/s41420-021-00745-0

СХЕМА МАРШРУТИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ В ЧАСТНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

МИНАЕВА АННА КОНСТАНТИНОВНА, ORCID ID: 0009-0005-3073-3453, главный врач Поликлиники на Зеленом проспекте АО «Группа компаний «Медси»», 111141, г. Москва, Российская Федерация; ул. Зеленый проспект, д. 7. Тел.: +7(965)244-44-06, e-mail: minaeva.ak@medsigroup.ru

ЛИСАЕВ ДМИТРИЙ АНДРЕЕВИЧ, ORCID ID: 0009-0009-4371-9756, главный специалист по проекту «Онкология» АО «Группа компаний «Медси»», 111141, г. Москва, Российская Федерация; г. Москва, Грузинский пер., 3А. Тел.: +7(965)207-13-12. E-mail: lisaev.da@medsigroup.ru

КОНОВАЛОВ ОЛЕГ ЕВГЕНЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-1974-9882; Scopus Author ID 7006781195; SPIN-код: 5181-8547, Author ID: 250753, докт. мед. наук, профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) Минобрнауки России. Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10, корп. 2. Тел. +7(916) 947-68-08. E-mail: konovalov_oe@mail.ru

ШУЛАЕВ АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-2073-2538; докт. мед. наук, профессор, проректор, заведующий кафедрой общей гигиены ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. Тел. +7(987)213-67-12. E-mail: alexs_shu@mail.ru

ПАК ВИТАЛИЙ ИГОРЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-6941-9745; канд. мед. наук, ассистент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) Минобрнауки России. Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10, корп. 2; ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко» Минобрнауки РФ, 105064, г. Москва, ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1. Тел.: +7(916)056-56-92. E-mail: pakvan@bk.ru

Реферат. Введение. Ключевыми факторами, влияющими на качество и своевременность выявления злокачественных заболеваний, а также прогноз заболевания, являются правильно выполненная ранняя диагностика и корректный подход к маршрутизации пациентов. **Цель.** Проанализировать алгоритм маршрутизации пациентов со злокачественными новообразованиями на примере крупной частной медицинской организации. **Материал и методы.** С помощью специально разработанной анкеты проведен социологический опрос 412 врачей-онкологов, хирургов, колопроктологов и акушер-гинекологов, работающих в клиниках АО «Группа Компаний «Медси»» в Москве и Московской области. В работе применялись социологический, аналитический и математико-статистический методы исследования. **Результаты и их обсуждение.** Согласно данным опроса, были информированы о дальнейшей маршрутизации пациентов с впервые выявленными злокачественными новообразованиями, которые покинули контур АО «Группа компаний «Медси»», 72,7% опрошенных врачей. При этом аналогичное соотношение отмечалось независимо от специальности. Частота положительных ответов в целом также не зависела от стажа работы врачей. При этом только 38,3% врачей имели обратную связь с пациентами со злокачественными новообразованиями, покинувшими контур АО «Группа компаний «Медси»». Установлено, что по мнению респондентов эффективно контролировать маршрут пациента со злокачественными новообразованиями при его выходе за контур данной медицинской организации могли бы главный специалист по проекту «Онкология», старший онколог медицинской группы или заведующие отделениями. В АО «Группа компаний «Медси»» разработана и внедрена эффективная схема (алгоритм) маршрутизации пациентов с подозрением на злокачественное новообразование. При морфологическом подтверждении диагноза «Злокачественное новообразование» у пациента, эта информация автоматически отображается на онкологическом рабочем столе и направляется на рабочую почту врачу, выполнившему биопсию, а также заведующему соответствующим отделением. При переходе пациента на каждый из последующих этапов лечения или его отказ от продолжения лечения фиксируется на онкологическом рабочем столе МИС «Медиалог», что минимизирует вероятность утраты контроля над маршрутом пациента со злокачественным новообразованием. **Выводы.** Реализация задачи по контролю за корректностью маршрутизации больного со злокачественным новообразованием вне контура АО «ГК «Медси»» позволит каждому из пациентов с подозрением на онкологическую патологию и с установленным диагнозом получить своевременную медицинскую помощь.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, пациенты, частная организация, маршрутизация.

Для ссылки: Минаева А.К., Лисаев Д.А., Коновалов О.Е. [и др.]. Схема маршрутизации пациентов со злокачественными новообразованиями в частной медицинской организации // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 6. – С.43–48. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).43-48.

ROUTING PLAN FOR PATIENTS WITH MALIGNANT NEOPLASMS IN A PRIVATE MEDICAL ORGANIZATION

MINAIEVA ANNA K., ORCID ID: 0009-0005-3073-3453, Chief Physician of the Polyclinic on Zeleny Prospekt of JSC Medsi Group of Companies, 7 Zeleny Ave., 111141 Moscow, Russia. Tel.: +7(965)244-44-06. E-mail: minaeva.ak@medsigroup.ru

LISAIEV DMITRY A., ORCID ID: 0009-0009-4371-9756, Chief Specialist for the Oncology Project at JSC Medsi Group of Companies, 3A Gruzinsky lane, 111141 Moscow, Russia. Tel.: +7(965)207-13-12. E-mail: lisaev.da@medsigroup.ru

KONOVALOV OLEG E., ORCID ID: 0000-0003-1974-9882; Scopus Author ID 7006781195; SPIN: 5181-8547, Author ID: 250753, Dr. sc. med., Professor at the Department of Public Health, Healthcare and Hygiene, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 10 Miklouho-Maclay str., Bldg. 2, 117198 Moscow, Russia. Tel.: +7(910)508-10-45. E-mail: konovalov_oe@mail.ru

SHULAEV ALEKSEY V., ORCID ID: 0000-0002-2073-2538; Scopus Author ID 57204471176, SPIN: 3229-1913, Author ID: 210271, Dr. sc. med., Professor, Vice-Rector, Head of the Department of General Hygiene, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7(987)213-67-12. E-mail: alexs_shu@mail.ru

PAK VITALY I., ORCID ID: 0000-0002-6941-9745; Cand. sc. med., Assistant Professor, Department of Public Health, Healthcare and Hygiene, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN), 10 Miklouho-Maclay str., Bldg. 2, 117198 Moscow, Russia; N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, 12 Vorontsovo Pole str., Bldg. 1, Moscow, Russia. Tel.: +7(916)056-56-92. E-mail: pakvan@bk.ru

Abstract. Introduction. Key factors affecting the quality and timeliness of detecting malignant diseases, as well as the prognosis of the disease, are the correctly performed early diagnostics and correct approach to patient routing. **Aim.** To analyze the algorithm for routing patients with malignant neoplasms, exemplified by a large private medical organization. **Materials and Methods.** A sociological survey of 412 oncologists, surgeons, proctologists and obstetricians/gynecologists employed in the clinics of JSC Medsi Group of Companies in Moscow and the Moscow Region was conducted using a specially developed questionnaire. Sociological, analytical, and mathematical-statistical research methods were used for the study. **Results and Discussion.** According to the survey outcomes, 72.7% of the doctors surveyed were informed about the further routing of patients with newly diagnosed malignant neoplasms, who left the contour of JSC Medsi Group of Companies. At the same time, a similar ratio was noted regardless of the special fields of the respondents. The frequency of positive responses in general also did not depend on the respondents' work experience. At the same time, only 38.3% of doctors had feedback with patients with malignant neoplasms who left the contour of JSC Medsi Group of Companies. It was found that, in the respondents' opinion, the chief specialist for the Oncology Project, senior oncologist of the medical group, or heads of departments could effectively control the route of a patient with a malignant neoplasm when they leave the contour of this medical organization. JSC Medsi Group of Companies has developed and implemented an effective plan (algorithm) for routing patients with suspected malignant neoplasms. When the malignant neoplasm diagnosis is morphologically confirmed in a patient, this information is automatically displayed on the oncology desktop and sent to the work e-mail of the doctor who has performed the biopsy, as well as of the head of the relevant department. When a patient moves to each of the subsequent stages of treatment or refuses to continue treatment, it is recorded on the oncology desktop of the Medialog MIS, which minimizes the likelihood of losing control over the route of the patient with a malignant neoplasm. **Conclusions.** Implementing the task of monitoring the correctness of routing a patient with a malignant neoplasm outside the scope of JSC GC Medsi will allow each patient with suspected oncological pathology and with an established diagnosis to timely receive medical care.

Keywords: malignant neoplasms, patients, private organization, routing

For reference: Minaeva AK, Lisaev DA, Konovalov OE, et al. Routing plan for patients with malignant neoplasms in a private medical organization. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (6): 43-48. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).43-48.

Введение. Материалы, публикуемые Всемирной организации здравоохранения, свидетельствуют о том, что ежегодно в мире регистрируется около 9 млн. новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО). Согласно прогнозным оценкам ВОЗ и Международного агентства по изучению рака [1], при сохранении существующих в настоящее время темпов роста к 2030 году число ежегодно выявляемых ЗНО может превысить 21 млн. человек, а смертность от них достигнет 13,2 млн. случаев в год. Такая тенденция исследователями объясняется экологическими, социально-экономическими и другими факторами, а также старением населения [2, 3].

К настоящему времени в мире существуют несколько схем маршрутизации пациентов с впервые выявленным злокачественным новообразованием. Путь пациента зависит от многих факторов, в том числе от типа системы здравоохранения и степени развития онкологической службы [4,5]. Следует отметить, что несовершенная система взаимодействия между разными элементами онкологической диагностической цепочки не позволяет достичь понятной и доступной логической схемы маршрутизации как для пациента, так и для специалиста здравоохранения [6, 7].

Цель исследования. Проанализировать схему (алгоритм) маршрутизации пациентов со злокачественными новообразованиями, действующую в крупной частной медицинской организации.

Материал и методы. В социологическом опросе приняли участие 412 врачей-онкологов, хирургов, колопроктологов и акушер-гинекологов, работающих в клиниках АО «Группа Компаний «Медси» в Москве и Московской области. Среди участников опроса преобладали врачи акушер-гинекологи (52,9%). Второе место занимали врачи-онкологи, доля которых составляла 23,3% опрошенных, третье место-хирурги (15,3%) и четвертое место – колопроктологи (8,5%). Подавляющее большинство врачей занимали должность врача-специалиста (85,2%). На долю врачей-старших специалистов приходилось 4,2%, заведующих отделением – 10,6%. Работали в медицинской организации с локацией актива АО «Группа компаний «Медси» в г. Москве 62,4% опрошенных врачей, около одной трети (33,9%) – в Московской области и в отдельных случаях (в 3,7%) – в обоих локациях.

Возраст опрошенных врачей составлял от 29 до 65 лет (средний возраст – 44,5±12,9 лет). Наибольшую группу составляли респонденты в возрасте 30-39 и 40-49 лет – 39,7% и 28,0% соответственно. Распределение по полу характеризовалось преобладанием женщин – 60,8% против 39,2%.

В работе применялись социологический, аналитический и математико-статистический методы исследования. Математическая обработка полученных данных проводилась с использованием методов вариационной статистики. Доверительный интервал для средних величин вычислялся с за-

данным уровнем достоверности 0,95. Обработку полученных результатов производили с помощью пакета статистических программ Statistica v.6.1. и программы Microsoft Office Excel 2010.

Результаты и обсуждение. Важными факторами, влияющими на результаты социологического опроса, являются общий стаж работы респондентов в здравоохранении и стаж работы в частной медицинской организации. Опрошенных врач по стажу работы в частной медицинской организации распределились следующим образом: 63,0% из них работали в данной организации менее 5 лет. Указанный стаж составлял 5-9 лет у 20,1% врачей, 10-14 лет – у 11,6%, 15 и более лет – у 5,3% респондентов.

Большинство респондентов (84,7%) указали на основной вид занятости в АО «Группа компаний «Медси». На вопрос «Совмещаете ли Вы занятость за пределами АО «Группа компаний «Медси»?» отрицательно ответили 66,2% респондентов. Остальные были заняты в других медицинских организациях следующим образом: в государственной медицинской организации – 15,3%, в другой частной медицинской организации – 14,8%. Оба варианта назвали 3,7% врачей.

Одной из наиболее важных характеристик врачебных кадров является их квалификация. При опросе было установлено, что подавляющее большинство (89,3%) респондентов имели квалификационную категорию: высшую категорию – 60,4%, 1 категорию – 14,9% и 2 категорию – у 14,0%. Кроме того, 13,1% опрошенных врачей имели ученую степень, в том числе кандидата медицинских наук – 12,6%, доктора медицинских наук – 0,5%.

В настоящее время маршрутизация пациентов с впервые выявленными злокачественными заболеваниями регламентируется приказом Минздрава России от 19 февраля 2021 г. №116н [8] и локальными нормативно-правовыми актами. Однако, детализация маршрутизации пациентов при каждой из нозологических форм злокачественных заболеваний не всегда является очевидной для врачей. В результате при имеющихся широких возможностях углубленной диагностики и высококачественного ле-

чения внутри АО «ГК «Медси»», пациенты покидают контур «Медси» и уходят в сторонние медицинские организации. Причем на этом этапе невозможно исключить того, что пациент не попадет к профильному специалисту, что, в свою очередь, может привести к позднему началу лечения и ухудшению состояния пациента и прогноза.

На вопрос: «Понятна ли Вам схема маршрутизации пациентов с впервые выявленным злокачественным новообразованием, действующая в АО «Группа компаний «Медси»?» участники опроса ответили положительно в 89,0% случаев (ответили да – 55,7%, скорее да, чем нет – 33,3%). Отрицательные ответы составляли 11,0% (скорее нет, чем да – 8,7%, нет – 2,3%). Следует отметить, что частота положительных ответов по данному вопросу не зависела от специальности врачей.

Определенный практический интерес представляет определение доли пациентов с впервые выявленным ЗНО, продолжающих проходить обследование и лечение на следующих этапах в АО «Группа компаний «Медси»». Установлено, что 50,3% опрошенных врачей считали, что не более 10% пациентов предпочитают этот вариант. Вместе с этим, 16,9% врачей назвали очень высокую долю таких пациентов – 70% и более, а 7,6% – 50-70%.

При этом важным является тот факт, что в «серой зоне» нередко остается передача информации и контроль за маршрутом пациента от одного этапа оказания медицинской помощи к другому, а также определение ответственного лица в каждой конкретной МО. В результате пациент с впервые выявленным ЗНО рискует не получить своевременно медицинскую помощь, что усугубит прогноз исхода заболевания [9].

Так, на вопрос: «После маршрутизации пациента с впервые выявленным ЗНО на следующий этап лечения в АО «Группа компаний «Медси»» (в т.ч. стационарное лечение) получаете ли Вы обратную связь о состоянии пациента от коллег-специалистов?» врачи ответили следующим образом: да – 16,9%, чаще да, чем нет – 29,6%, чаще нет, чем да – 31,1%, нет – 22,4% (рисунок 1).

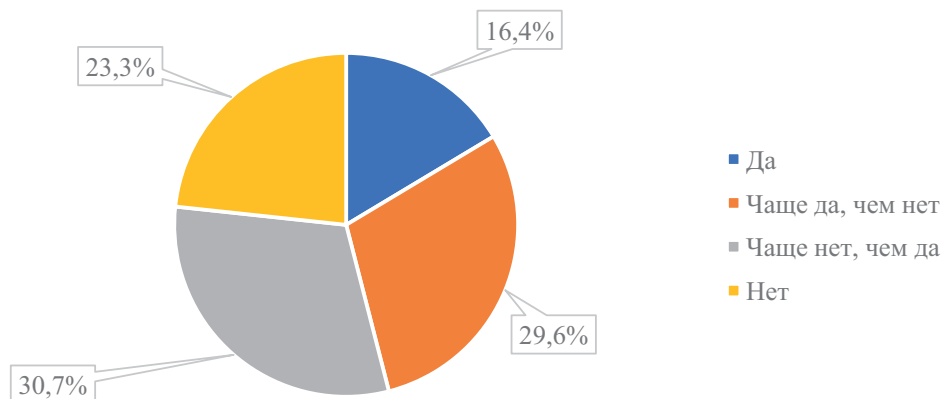


Рисунок 1. Распределение ответов врачей на вопрос: «После маршрутизации пациента с впервые выявленным злокачественным новообразованием на следующий этап лечения в АО «Группа компаний «Медси»» (стационарное лечение) получаете ли Вы обратную связь о состоянии пациента от коллег-специалистов?»

Figure 1: Distribution of doctors' answers to the question: "After routing a patient with newly diagnosed malignant neoplasm to the next stage of treatment in Medsi Group JSC (inpatient treatment), do you receive feedback on the patient's condition from your fellow specialists?"

Мнение респондентов о том, кто должен контролировать маршрутизацию пациентов со злокачественными новообразованиями вне контура АО «Группа компаний «Медси»» (в %)

Table 1

Respondents' opinion on who should control the routing of patients with malignant neoplasms outside the JSC Medsi Group of Companies (in %)

Ответы	%
Заведующий отделением	16,9
Старший онколог медицинской/ Группы медицинских активов	38,3
Заместитель главного врача по клиничко-экспертной работе	4,8
Главный врач	1,1
Главный специалист по проекту «Онкология»	38,9
Всего	100,0

Наличие в АО «Группа компаний «Медси»» сотрудника, ответственного за маршрутизацию и курацию пациентов с впервые выявленным ЗНО на следующий этап обследования и лечения отметили только 38,8% врачей. В связи с этим было изучено мнение опрошенных врачей о том, кто из сотрудников максимально эффективно мог бы контролировать маршрут пациента с ЗНО и аккумулировать имеющуюся информацию *внутри* АО «Группа компаний «Медси»».

Опрос показал, что чаще всего респонденты доверяли указанную функцию старшему онкологу медицинской/группы медицинских активов (40,2%), главному специалисту по проекту «Онкология» (30,5%) и заведующему отделением (25,1%). Редко назывались заместитель главного врача по клиничко-экспертной работе и главный врач.

Кроме того, изучали мнение респондентов о том, кто из сотрудников максимально эффективно мог бы контролировать маршрут пациента с ЗНО и аккумулировать имеющуюся информацию *при выходе пациента за контур* АО «Группа компаний «Медси»».

В результате опроса было установлено, что чаще всего опрошенные доверяли в этом отношении главному специалисту по проекту «Онкология» (38,9%), старшему онкологу медицинской/группы медицинских активов (38,3%), и заведующему отделением (16,9%). В единичных случаях назывались заместитель главного врача по клиничко-экспертной работе и главный врач (таблица 1).

Система здравоохранения РФ подразумевает равноправное участие в оказании населению медицинской помощи как государственных МО, так и с частной формой собственности. Следует отметить, что проблемы, с которыми сталкиваются пациенты с ЗНО в частных МО имеют свою специфику. Большинство пациентов, обсуживающихся в частных МО по системе добровольного медицинского страхования, при выявлении и установлении диагноза ЗНО, попадают в категорию «нестрахового события» и вынуждены либо оплачивать дальнейшее обследование и

лечение самостоятельно, либо продолжить лечение и наблюдение в системе обязательного медицинского страхования. Это, в свою очередь, приводит к возникновению проблемы передачи информации о пациенте от частной МО к государственной [10, 11].

Изучалась информированность врачей по дальнейшей маршрутизации пациентов с впервые выявленным ЗНО, покинувших контур АО «Группа компаний «Медси»». Как видно из рисунка 2, были информированы о данном процессе 72,7% респондентов (ответили да – 38,8%, скорее да, чем нет – 34,9%). При этом аналогичное соотношение отмечалось независимо от специальности. Частота положительных ответов в целом также не зависела от стажа работы врачей.

По мнению опрошенных врачей, только 38,3% из них имели обратную связь с пациентами с ЗНО, покинувшими контур АО «Группа компаний «Медси»». Следовательно, почти две трети пациентов практически теряли связь с медицинской организацией. Установлено, что статистически значимо ($p < 0,05$)

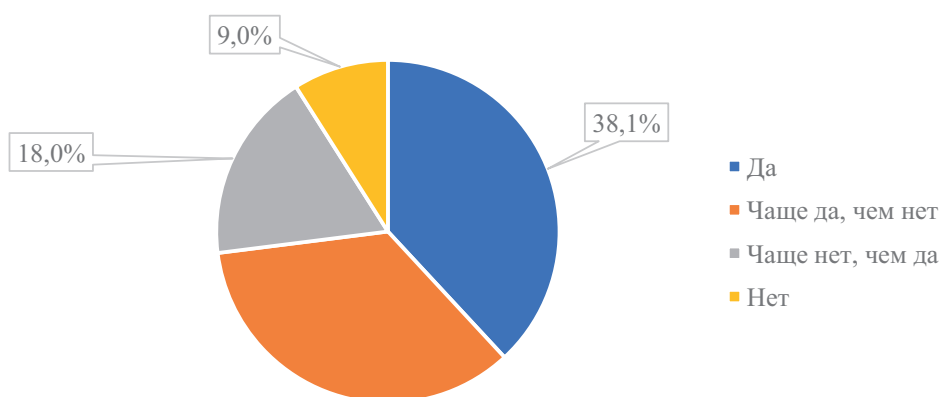


Рисунок 2. Распределение ответов врачей на вопрос: «Знаете ли Вы, куда именно маршрутизируются пациенты с впервые выявленным злокачественным новообразованием, покинувшие контур АО «Группа компаний» Медси?»»

Figure 2. Distribution of doctors' answers to the question: "Do you know where exactly patients with newly diagnosed malignant neoplasms who have left the contour of the Medsi Group of Companies are routed?"

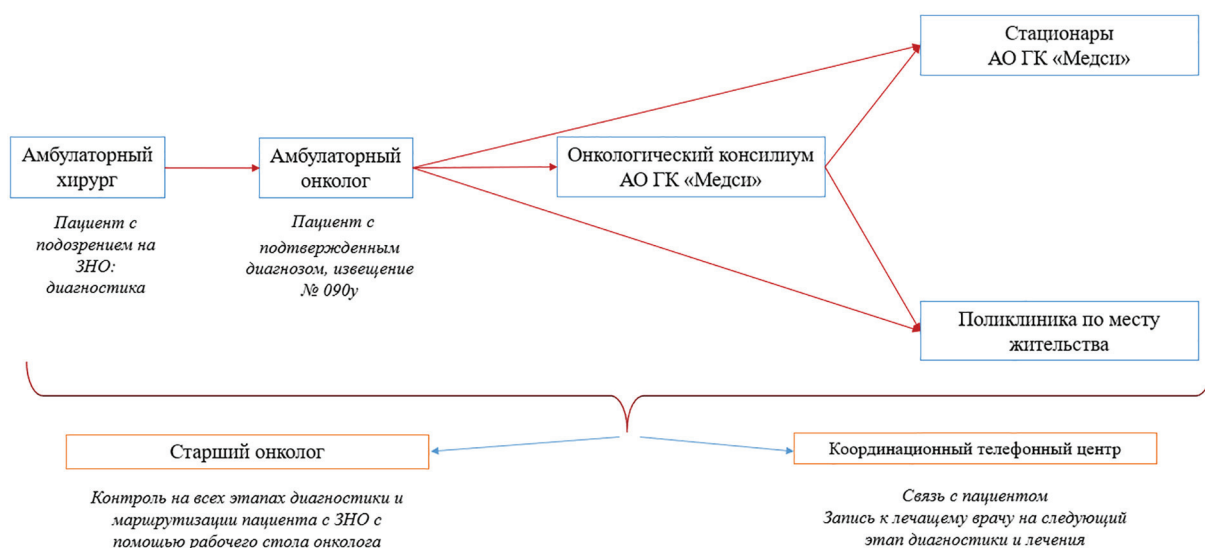


Рисунок 3. Схема маршрутизации пациентов со злокачественными новообразованиями центра компетенций по профилю «Онкология» («Медси Vivo»).

Figure 3. Routing plan for patients with malignant neoplasms at the Oncology Competence Center (Medsi Vivo).

реже всего имели обратную связь с пациентами при ЗНО врачи-хирурги – 31,0% против 44,0% у акушер-гинекологов и 40,9% у онкологов.

С учетом сказанного, большую научно-практическую значимость приобретает разработка оптимальной схемы (алгоритма) маршрутизации пациентов с впервые выявленным онкологическим внутри контура конкретной медицинской организации с учетом имеющихся там возможностей лечения онкологических заболеваний и в соответствии в Приказом Минздрава России №116н.

В АО «Группа компаний «Медси»» разработана и внедрена следующая схема (алгоритм) маршрутизации пациентов с подозрением на ЗНО (рисунок 3). При морфологическом подтверждении диагноза ЗНО у пациента информация с результатом патологоанатомического заключения автоматически отображается на онкологическом рабочем столе и направляется на рабочую почту врачу, выполнившего биопсию, а также заведующему соответствующего отделения.

В контуре АО «ГК «Медси»» организован специализированный центр координации пациентов онкологического профиля, специалисты которого в течение одного рабочего дня после получения патоморфологического заключения связываются с пациентом посредством телефонной связи и записывают на прием к лечащему врачу для обсуждения результатов обследования и определения дальнейшей тактики. Переход пациента на каждый из последующих этапов лечения или отказ пациента от продолжения лечения фиксируется на онкологическом рабочем столе МИС «Медиадиалог», таким образом вероятность утраты контроля над маршрутом пациента минимизирована.

Выводы. АО «Группа компаний «Медси»» создало и внедрило в рутинную практику работающий механизм маршрутизации пациентов с подозрением на ЗНО и установленным онкологическим диагнозом

внутри контура данной сети медицинских организаций. Пациенты с впервые выявленным ЗНО имеют гарантию получения своевременной и качественной медицинской помощи. Однако остается нерешенным вопрос маршрутизации, а главное контроля за корректностью процедуры при направлении пациента с ЗНО вовне контура АО «ГК «Медси»». Реализация этой задачи позволит каждому из пациентов с подозрением на онкологическую патологию и с установленным ЗНО получить своевременную медицинскую помощь.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. ВОЗ. Рак. Основные факты. [VOZ [WHO]. Rak: Osnovny'e fakty' [Cancer: Basic facts]. 2022. (In Russ.)). URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Byrne S, Boyle T, Ahmed M, et al. Lifestyle, genetic risk and incidence of cancer: a prospective cohort study of 13 cancer types. *Int J Epidemiol.* 2023; 52 (3): 817-826.
3. Petrone A, Carlesimo M, Fortuna MC, et al. Review Article a Multidisciplinary Evaluation for Advanced Supportive Care of Breast Cancer Patients. *Breast Care (Basel).* 2023; 18 (2): 141-149.
4. Мурашко Р.А. Особенности маршрутизации пациентов и применения процессного подхода в онкологической службе на региональном уровне // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28, №1. – С. 84-102.

- [Murashko RA. Osobennosti marshrutizacii pacientov i primeneniya processnogo podxoda v onkologicheskoy sluzhbe na regional`nom urovne [Peculiarities of patient routing and application of the process approach in oncology service at the regional level]. Kubanskij nauchny`j medicinskij vestnik [Kuban Scientific Medical Bulletin]. 2021; 28 (1): 84-102. (In Russ.)). DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-1-84-102
5. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. – 239 с. [Kaprina AD, Starinskogo VV, Shakhzadovoy AO, ed. Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2022 godu [The state of oncological care for the population of Russia in 2022]. Moskva: Moskovskiy nauchno-issledovatel'skiy onkologicheskij institut imeni PA Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii [Moscow: PA Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation]. 2023; 239 p. (In Russ.)].
 6. Доронина О.В., Брынза Н.С., Кононыхин А.А., Курмангулов А.А. Инструменты совершенствования системы раннего выявления онкологических заболеваний с позиции бережливого производства // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2021. – Т. 26, № 3. – С.11-17. [Doronina OV, Bry`nza NS, Konony`xin AA, Kurmangulov AA. Instrumenty` sovershenstvovaniya sistemy` rannego vy`yavleniya onkologicheskix zabolevanij s pozicii berezhlivogo proizvodstva [Tools for improving the system of early detection of oncological diseases from the perspective of lean manufacturing]. Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii [Bulletin of the Ivanovo Medical Academy]. 2021; 26 (3): 11-17. (In Russ.)].
 7. Алехин С.Г. Оценка эффективности внедрения нового алгоритма маршрутизации пациентов с подозрением на злокачественные новообразования в городской поликлинике г. Москвы // Бюллетень Национального НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко. – 2022. – № 3. – С.4-10. [Alexin SG. Ocenka e`ffektivnosti vnedreniya novogo algoritma marshrutizacii pacientov s podozreniem na zlokachestvenny`e novoobrazovaniya v gorodskoj poliklinike g. Moskvy` [Evaluation of the effectiveness of the implementation of a new algorithm for routing patients with suspected malignant neoplasms in a city polyclinic in Moscow]. Byulleten` Nacional`nogo NII obshhestvennogo zdorov`ya imeni NA Semashko [Bulletin of the National Research Institute of Public Health named after NA Semashko.]. 2022; 3: 4-10. (In Russ.)]. DOI: 10.25742/NRIPH.2022.03.001
 8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 февраля 2021 г. N 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях». [Prikaz Ministerstva zdavoohraneniya RF ot 19 fevralya 2021 goda № 116n «Ob utverzhenii Poryadka okazaniya medicinskoj pomoshhi vzrosloму naseleniyu pri onkologicheskix zabolevaniyax» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated February 19, 2021 № 116n «On approval of the Procedure for providing medical care to the adult population with oncological diseases»]. 2021. (In Russ.)]. Режим доступа [URL]: <https://base.garant.ru/400533605/>
 9. Немкевич Е.Г. Эффективность скрининга и ранней диагностики злокачественных новообразований: экономический аспект // Экономическая наука сегодня. – 2023. – Вып. 17. – С.162–167. [Nemkevich EG. E`ffektivnost` skringinga i rannej diagnostiki zlokachestvenny`x novoobrazovaniy: e`konomicheskij aspekt [Efficiency of screening and early diagnosis of malignant neoplasms: economic aspect]. E`konomicheskaya nauka segodnya [Economic Science Today]. 2023; 17: 162–167. (In Russ.)]. DOI: 10.21122/2309-6667-2023-17-162-167
 10. Кошкарлов А.А., Мурашко Р.А., Елишев В.Г., [и др.] Особенности распределенного хранения медицинских изображений в онкологической службе в рамках создания единого цифрового контура // Врач и информационные технологии. – 2020. – №1. – С.15-27. [Koshkarov AA, Murashko RA, Elishev VG, et al. Osobennosti raspredelennoho hraneniya medicinskix izobrazhenij v onkologicheskoy sluzhbe v ramkax sozdaniya edinogo cifrovogo kontura [Features of distributed storage of medical images in the oncology service within the framework of creating a single digital circuit]. Vrach i informacionny`e tehnologii [Doctor and information technology]. 2020; 1: 15-27. (In Russ.)].
 11. Минаева А.К., Лисаев Д.А., Коновалов О.Е., Пак В.И. К вопросу о маршрутизации пациентов с впервые выявленными злокачественными новообразованиями // Вестник Медицинского стоматологического института. – 2023. – № 4. – С.37-39. [Minaeva AK, Lisaev DA, Konovalov OE, Pak VI. K voprosu o marshrutizacii pacientov s vpervy`e vy`yavlenny`mi zlokachestvenny`mi novoobrazovaniyami [On the issue of routing patients with newly diagnosed malignant neoplasms]. Vestnik Medicinskogo stomatologicheskogo instituta [Bulletin of the Medical Dental Institute]. 2023; 4: 37-39. (In Russ.)].

ВЛИЯНИЕ ИНГАЛЯЦИОННОГО САЛЬБУТАМОЛА НА СПЕКТР ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

МУСТАФИНА МАЛИКА ХАРИСОВНА, ORCID ID: 0000-0002-0250-9949; канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); старший научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: mustafina_m_kh@staff.sechenov.ru

КРАСОВСКИЙ СТАНИСЛАВ АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-9642-0947; канд. мед. наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, Россия, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28. E-mail: sa_krasovsky@mail.ru

СИЛАНТЬЕВ АРТЕМИЙ СЕРГЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-8360-1415; научный сотрудник Института персонализированной кардиологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: artsilan@gmail.com

СУВОРОВ АЛЕКСАНДР ЮРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-2224-0019; канд. мед. наук, научный сотрудник Института персонализированной кардиологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: suvorov_a_yu_1@staff.sechenov.ru

КОПЫЛОВ ФИЛИПП ЮРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4535-8685; докт. мед. наук, профессор, директор Института персонализированной кардиологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: kopylov_f_yu@staff.sechenov.ru

Реферат. Введение. Большим муковисцидозом с нарушением вентиляционной функции легких часто назначают ингаляционные препараты. Летучие органические соединения в выдыхаемом воздухе отражают метаболические процессы в бронхолегочной системе и могут быть полезны для мониторинга фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств. **Цель исследования** заключалась в выявлении различий профилей летучих органических соединений до и через 20 минут после ингаляции 400 мкг сальбутамола у взрослых с муковисцидозом с помощью времяпролетной масс-спектрометрии реакции переноса протона. **Материалы и методы.** Образцы выдыхаемого воздуха были собраны у 96 взрослых пациентов с муковисцидозом (50 мужчин и 46 женщин, средний возраст $25,8 \pm 7,3$ года) в начале исследования и через 20 минут после ингаляции 400 мкг сальбутамола методом протонной времяпролетной масс-спектрометрии. Профили летучих органических соединений были указаны как ионы с различными отношениями массы к заряду (m/z). **Результаты и их обсуждение.** С помощью протонной времяпролетной масс-спектрометрии у взрослых пациентов с муковисцидозом было выявлено 167 признаков (ионов). Образцы выдыхаемого воздуха до и после ингаляции 400 мкг сальбутамола различались по концентрации 76 ионов ($p < 0,01$). Наиболее существенно увеличилась представленность следующих летучих органических соединений: $m/z=42,03$ (ацетонитрил) и $m/z=44,04$ ($C_2H_5NH^+$) с процентным изменением на 93,8% и 53,8%, соответственно ($p < 0,001$). В свою очередь, представленность $m/z=71,06$, $m/z=181,01$ (п-ксилол) и $m/z=89,05$ (ацетонин) снизились наиболее значительно при процентном изменении на 26,1%, 23,4% и 23,0%, соответственно ($p < 0,001$). **Выводы.** Результаты демонстрируют влияние сальбутамола на состав метаболитов выдыхаемого воздуха, что следует учитывать при сборе проб в последующих исследованиях. Кроме того, протонная масс-спектрометрия может быть полезным инструментом для неинвазивного терапевтического мониторинга лекарственных средств.

Ключевые слова: сальбутамол; муковисцидоз; анализ выдыхаемого воздуха; протонная масс-спектрометрия; летучие органические соединения.

Для ссылки: Мустафина М.Х., Красовский С.А., Силантьев А.С., [и др.]. Влияние ингаляционного сальбутамола на спектр выдыхаемого воздуха у взрослых пациентов с муковисцидозом // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 6. – С. 49–55. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).49-55.

EFFECT PROVIDED BY INHALED SALBUTAMOL ON EXHALED BREATH SIGNATURES IN ADULT PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

MUSTAFINA MALIKA KH. ORCID ID: 0000-0002-0250-9949; Cand. sc. med., Associate Professor at the Cardiology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Senior Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 8-2 Trubetskaya str., 119991 Moscow, Russia. E-mail: mustafina_m_kh@staff.sechenov.ru

KRASOVSKY STANISLAV A. ORCID ID: 0000-0001-9642-0947; Cand. sc. med., Senior Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, 28 Orekhoviy Boulevard, 115682 Moscow, Russia. E-mail: sa_krasovsky@mail.ru

SILANTYEV ARTEMIY S. ORCID ID: 0000-0001-8360-1415; Researcher, World-Class Research Center – Digital Biodesign and Personalized Healthcare, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8-2 Trubetskaya str., 119991 Moscow, Russia. E-mail: artsilan@gmail.com

SUVOROV ALEKSANDR YU. ORCID ID: 0000-0002-2224-0019; Cand. sc. med., Researcher, World-Class Research Center – Digital Biodesign and Personalized Healthcare, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8-2 Trubetskaya str., 119991 Moscow, Russia. E-mail: suvorov_a_yu_1@staff.sechenov.ru

KOPYLOV PHILIPP YU. ORCID ID: 0000-0002-4535-8685; Dr. sc. med., Professor, Director, World-Class Research Center – Digital Biodesign and Personalized Healthcare, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8-2 Trubetskaya str. 119991 Moscow, Russia. E-mail: kopylov_f_yu@staff.sechenov.ru

Abstract. Introduction. Inhalers are often prescribed for patients with cystic fibrosis and the impaired ventilation function of the lungs. Volatile organic compounds in exhaled breath reflect changes in body chemistry and may be useful for monitoring the drug pharmacokinetics and pharmacodynamics. **Aim.** The aim of our study was to identify the differences in the volatile organic compounds in breath profiles before and 20 minutes after the inhalation of 400 µg of salbutamol in cystic fibrosis adults, using the proton-transfer-reaction time-of-flight mass spectrometry. **Materials and Methods.** Breath samples were collected from 96 adult patients with cystic fibrosis (50 males and 46 females, mean age 25.8±7.3 yrs) at baseline and 20 minutes after inhalation of 400 µg of salbutamol by proton-transfer-reaction time-of-flight mass spectrometry. Volatile organic compound profiles were listed as ions with various mass-to-charge ratios (m/z). **Results and Discussion.** 167 features in exhaled breath were detected in cystic fibrosis adults using proton mass spectrometry. Exhaled breath samples before and after 400 µg salbutamol inhalation differed in 76 volatile organic compounds concentrations (p<0.01). Representation of the following volatile organic compounds increased most significantly: m/z = 42.03 (acetonitrile), m/z = 44.04 (C₂H₅NH⁺) by percentage change 93.8% and 53.8%, respectively (p<0.001). In turn, the representation of m/z = 71.06, m/z = 181.01 (p-xylene) and m/z = 89.05 (acetoin) decreased most significantly at the percentage changes by 26.1%, 23.4%, and 23.0%, respectively (p<0.001). **Conclusions.** Our results demonstrate the effect of salbutamol on the composition of exhaled breath metabolites, which should be taken into account when collecting samples in subsequent studies. In addition, proton mass spectrometry could be a useful tool for non-invasive therapeutic drug monitoring.

Keywords: salbutamol; cystic fibrosis; breath analysis; proton mass spectrometry; volatile organic compounds.

For reference: Mustafina MKh, Krasovsky SA, Silantsev AS, et al. Effect provided by inhaled salbutamol on exhaled breath signatures in adult patients with cystic fibrosis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (6): 49-55. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).49-55.

Введение. Муковисцидоз (МВ) – это генетическое заболевание, характеризующееся в первую очередь поражением бронхолегочной системы с развитием хронического воспаления [1]. Постоянные инфекции приводят к разрастанию гладкомышечных клеток бронхов и развитию бронхиальной гиперреактивности, что требует назначения ингаляционных бронходилататоров [2].

Пациенты с МВ в ингаляционной форме принимают бронхорасширяющие препараты, глюкокортикоиды, антибиотики и муколитики [3]. Преимуществом ингаляционного способа введения препарата является воздействие непосредственно на дыхательные пути, отсутствие системного влияния, что характеризуется высокой эффективностью и безопасностью. В клинической практике терапевтический ответ на ингаляционный препарат оценивают с помощью спирометрии, например, по показателю объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁). Однако, для более глубокого понимания механизма действия препарата и оценки его эффективности интерес представляет исследование метаболомных профилей, изменяющихся под действием ингаляционного лекарственного средства. Большая часть работ исследует фармакодинамику и фармакокинетику препарата в сыворотке крови и других биологических жидкостях [4,5,6]. Однако, как правило, ингаляционные препараты характеризуются быстрым воздействием, что затрудняет их метаболомный анализ в сыворотке крови. Кроме того, сбор и подготовка образцов биологических жидкостей приводит к потере данных в связи с разрушением ряда летучих органических соединений (ЛОС) и ошибкам при обработке данных. В этой связи анализ

выдыхаемого воздуха в режиме реального времени для отслеживания реакции на ингаляционный препарат обладает рядом преимуществ. Кроме того, отбор проб выдыхаемого воздуха – неинвазивная процедура, что особенно важно для пациентов с МВ.

Протонная времяпролетная масс-спектрометрия (proton-transfer reaction time-of-flight mass spectrometry – PTR-TOF-MS) является аналитическим методом, позволяющим с высокой точностью в режиме реального времени мониторировать терапевтическое вмешательство. С помощью PTR-MS Harrison G. R. и соавт. отслеживали изменение концентрации пропафола и его метаболитов в выдыхаемом воздухе у пациентов в послеоперационном периоде [7]. В другом исследовании с участием пациентов с эпилепсией с помощью протонной масс-спектрометрии оценивался уровень метаболитов лекарственного препарата вальпроевой кислоты [8].

В настоящее время методика сбора образцов выдыхаемого воздуха не стандартизована [9]. Однако, перед отбором проб рекомендуется воздерживаться от приема ингаляционных препаратов, поскольку это, вероятно, может приводить к искажению результатов анализа [9].

Таким образом, исследование изменений состава выдыхаемого воздуха с помощью PTR-TOF-MS под влиянием ингаляционных препаратов может иметь значение как для мониторинга лекарственных препаратов, так и для стандартизации самой процедуры отбора проб выдыхаемого воздуха.

Цель исследования.

Целью настоящей работы было с помощью PTR-TOF-MS выявление изменений эндогенных метаболитов в выдыхаемом воздухе под влиянием коротко

действующего бронходилататора сальбутамола в дозе 400 мкг у взрослых пациентов с МВ.

Материалы и методы.

Пациенты и дизайн исследования

В observational проспективном нерандомизированном исследовании приняли участие 96 взрослых (старше 18 лет) пациентов с МВ из Федерального центра по муковисцидозу ФГБУ Научного исследовательского института пульмонологии ФМБА России. Диагноз был подтвержден генетически и с помощью потового теста. Критериями невключения являлись обострение заболевания, беременность, возраст моложе 18 лет, дыхательная недостаточность и прием ингаляционных препаратов непосредственно в день исследования. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам была выполнена форсированная спирометрия с бронходилатационным тестом коротко действующим β 2-агонистом (сальбутамол в дозе 400 мкг в форме дозированного аэрозольного ингалятора с использованием спейсера) с соблюдением стандартов качества исследований Российского респираторного общества (РРО), Американского торакального общества (АТО) и Европейского респираторного общества (ЕРО) [10, 11]. Анализировали следующие параметры: форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), ОФВ₁/ФЖЕЛ. Должные значения для форсированной спирометрии были рассчитаны с использованием системы должных значений Global Lung Function Initiative (GLI) 2012. Результаты были представлены в процентах от должных значений (отношение полученного значения к должному значению, результат умножен на 100%).

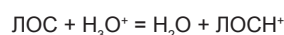
Положительный бронходилатационный тест оценивался по ОФВ₁: относительный прирост на 12% и более, а также абсолютный прирост на 200 мл и более от исходного значения ОФВ₁ [10].

Исследование было одобрено этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Локальный этический протокол № 02-23 от 26.01.2023), а также проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (NCT05727852).

Анализ выдыхаемого воздуха

Перед исследованием выдыхаемого воздуха пациенты за 3 часа не принимали пищу, все напитки, кроме воды, не осуществляли активные физические упражнения, а также прием любых ингаляционных препаратов в день исследования. Сбор образцов с анализом выдыхаемого воздуха в режиме реального времени осуществлялся дважды: при начале исследования и далее через 20 минут после ингаляции коротко действующим β 2-агонистом, (сальбутамол в дозе 400 мкг), который применялся при бронходилатационном тесте. Рисунок 1 демонстрирует временной интервал сбора образцов выдыхаемого воздуха с помощью PTR-TOF-MS.

В положении сидя пациент осуществлял вдох через нос и форсированный выдох через рот в одноразовый пластиковый мундштук. Форсированный выдох проводился трехкратно с паузами между попытками в течение 1 минуты; регистрация полного маневра выдоха занимала 20-40 секунд. Анализ выдыхаемого воздуха осуществлялся в режиме реального времени с помощью высокочувствительного аналитического метода протонной времяпролетной масс-спектрометрии (proton-transfer reaction time-of-flight mass spectrometry - PTR-TOF-MS). Принцип анализа основывается на протонном переносе иона H^+ от иона-реагента, гидроксония, H_3O^+ к аналиту (определяемому ЛОС).



Далее определяется соотношение массы к заряду протонированного аналита (mass-to-charge ratio, m/z), диапазон регистрации составил 10-685 m/z . По определенным соотношениям m/z с помощью библиотеки IONICON и данных литературы в последующем произведена идентификация ЛОС.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка проводилась на программном обеспечении R v4.3 software.

Для количественных показателей определяли характер распределения (с использованием критерия Шапиро-Уилка), среднее значение, стандартное отклонение, медиану, 95% доверительный интервал, а также минимальное и максимальное значения. Для категориальных и качественных признаков определяли долю и абсолютное количество значений.

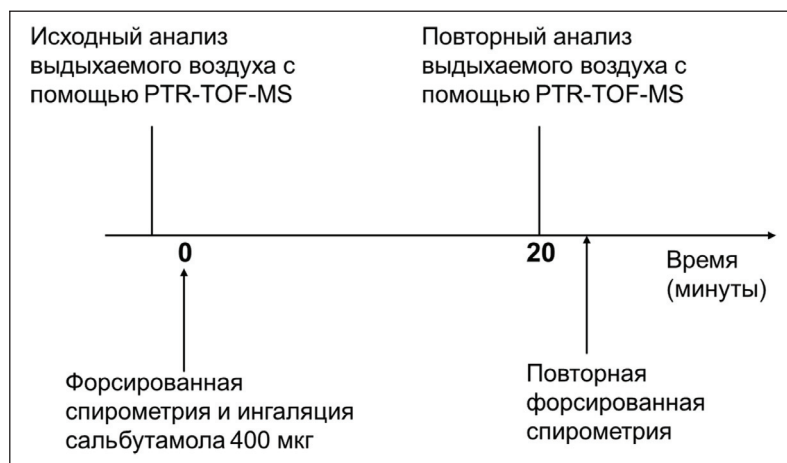


Рисунок 1. Временной интервал сбора образцов выдыхаемого воздуха с помощью PTR-TOF-MS.

Примечание: PTR-TOF-MS (proton-transfer reaction time-of-flight mass spectrometry) – протонная времяпролетная масс-спектрометрия.

Figure 1. Time interval for collecting exhaled breath samples using PTR-TOF-MS.

Note: PTR-TOF-MS – proton-transfer-reaction time-of-flight mass spectrometry.

Количественная оценка представленности целевого соединения (признака) проводилась путем оценки площади пика для целевого иона. Окно экстракции ионного тока для соединения (признака) рассчитывалось по следующей формуле:

$$\text{ion peak area window} = \frac{2 * \sqrt{mz_{exp}}}{\sqrt{mz_{ref}}} \div 5000$$

Оценка изменений ЛОС до и после ингаляции сальбутамола в дозе 400 мкг проводилась с использованием медиан и критерия Вилкоксона.

Результаты.

В исследовании приняли участие 96 пациентов: 50 мужчин и 46 женщин, в возрасте от 18 до 44 лет, средний возраст составил 25,8±7,3 лет. Большая часть пациентов имели обструктивные нарушения (среднее значение ОФВ₁/ФЖЕЛ составило 62,4 ± 13,1%), средней степени тяжести (среднее значение ОФВ₁ составило 57,6 ± 24,6% от должных значений). Положительный бронходилатационный тест был выявлен у 24 пациентов. Общая характеристика пациентов представлена в *таблице 1*.

Таблица 1
Характеристика пациентов
Table 1
Patient characteristics

Пациенты, n	96
Возраст, годы, M±SD	25.8±7.3
Пол – Мужчины, n (%)	50 (52%)
ИМТ кг/м ² , M±SD	19.5 ± 3.7
mMRC, баллы	1.0 ± 0.7
ФЖЕЛ % от должн., M±SD	76.0 ± 21.2
ОФВ ₁ % от должн., M±SD	57.6 ± 24.6
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ %, M±SD	62.4 ± 13.1
МОС ₇₅ % от должн., M±SD	29.6 ± 27.8
Положительный бронходилатационный тест, n (%)	24 (25%)

Примечание: M±SD – среднее значение и стандартное отклонение; mMRC – шкала одышки; n – количество, ИМТ – индекс массы тела; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость; МОС₇₅ – максимальная объемная скорость при выдохе 75% ФЖЕЛ.

Анализ выдыхаемого воздуха.

С помощью протонной масс-спектрометрии PTR-TOF-MS при обследовании 96 пациентов и для 197 образцов выдыхаемого воздуха было выявлено 167 признаков (ЛОС), представленных в виде соотношения m/z.

Образцы выдыхаемого воздуха до и после ингаляции 400 мкг сальбутамола различались по уровню представленности для 76 ЛОС (p<0,01). Для следующих ЛОС установлено наибольшее увеличение представленности: ЛОС с m/z=42,03 (ацетонитрил) и m/z=44,04 (C₂H₅NH⁺) на 93,8% и 53,8%, соответственно (p<0.001) (*рисунки 2 А, Б*). Уменьшение представленности установлено для следующих ЛОС: m/z=71,06, m/z=181,01 (п-ксилол) и m/z=89,05 (ацетоин) на 26,1%, 23,4% и 23,0%, соответственно (p<0.001) (*рисунки 3 А, Б, В*). Различия представленности ионов представлены в *таблице 2*.

Обсуждение.

С помощью PTR-TOF-MS метода нам удалось выявить различия спектров выдыхаемого воздуха под воздействием коротко действующего β₂-агониста (сальбутамола в дозе 400 мкг) в режиме реального времени. Эти изменения обусловлены быстрыми метаболическими реакциями под влиянием ингаляционного препарата, а именно механизмами активации бета-адренорецепторов с последующим расслаблением гладких мышц дыхательных путей.

В литературе представлены исследования по оценке влияния сальбутамола на профили ЛОС в выдыхаемом воздухе. Так, Brinkman P. и соавт. изучали взаимосвязи метаболитов сальбутамола у 78 пациентов с бронхиальной астмой в выдыхаемом воздухе и в моче с терапией пероральными глюкокортикостероидами [12]. В работе Brinkman P. и соавт. использовали аналитический метод – газовая хроматография масс-спектрометрия (GC-MS), который является золотым стандартом определения ЛОС и их концентраций. Однако, GC-MS характеризуется сложностью пробоподготовки, требованиями к техническому оснащению лаборатории, где проводится анализ образца, и дороговизной исследования. При подготовке образцов для анализа с помощью GC-MS часто используются мешки Тедлар для сбора образцов и их последующей транспортировки в лабораторию. В нашем исследо-

Таблица 2
Различия представленности летучих органических соединений до и после ингаляции сальбутамола**
Table 2
Differences in the presence of volatile organic compounds before and after salbutamol inhalation**

ЛОС	m/z	Пре, площадь*	Пост, площадь *	% изменения	Медиана разницы*
Ацетонитрил	42,03	298 [264; 347]	577 [503; 717]	93,79	279,2 [247,9; 310,0]
C ₂ H ₅ NH ⁺	44,04	340 [303; 412]	522 [450; 637]	53,76	182,6 [129,5; 187,4]
NA	71,06	182 [111; 371]	135 [110; 204]	-26,14	-47,6 [-47,9; -4,2]
Ацетоин	89,05	185 [98; 405]	143 [90; 240]	-22,96	-42,6 [-52,8; -6,5]
П-ксилол	181,01	20 [13; 50]	15 [12; 23]	-23,43	-4,59 [-9,1; -2,7]

Примечание: ЛОС – летучие органические соединения; m/z – соотношение массы к заряду
NA – not available – не определяемое ЛОС; площадь – площадь пика для целевого иона выраженная в числе событий в секунду (count per second),

*p<0,001,

**значение и 95% доверительный интервал в скобках.

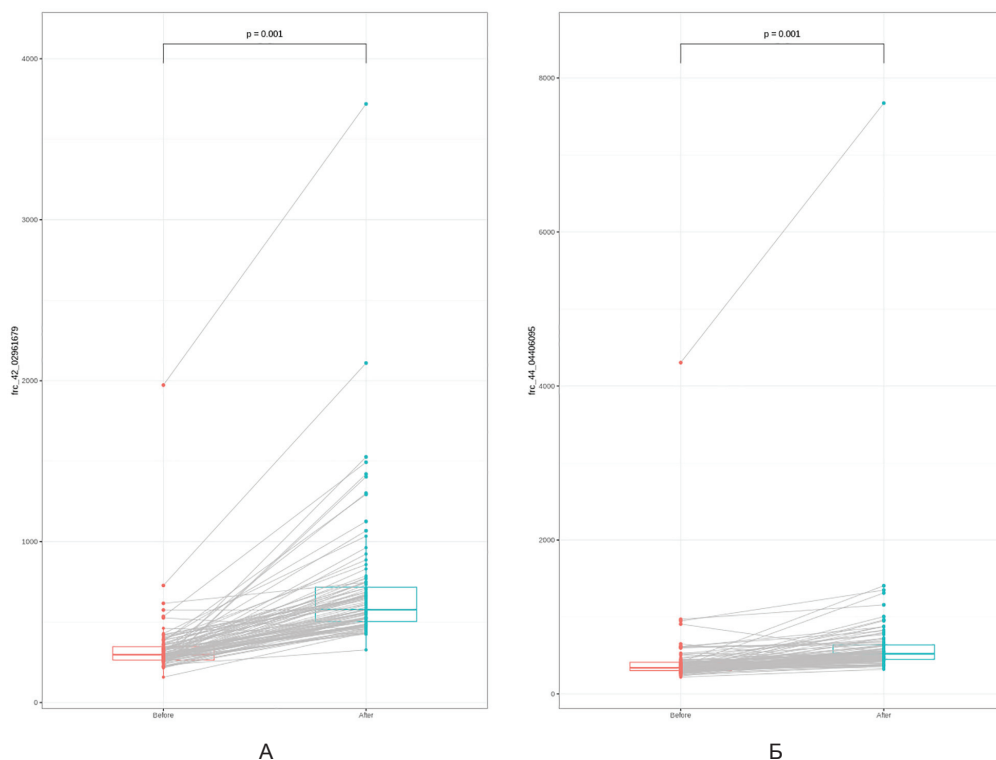


Рисунок 2. Отклик для ацетонитрила (А) и $C_2H_5NH^+$ (Б) до и после ингаляции 400 мкг салбутамола.
Figure 2. Response for acetonitrile (A) and $C_2H_5NH^+$ (B) before and after inhalation of 400 µg of salbutamol.

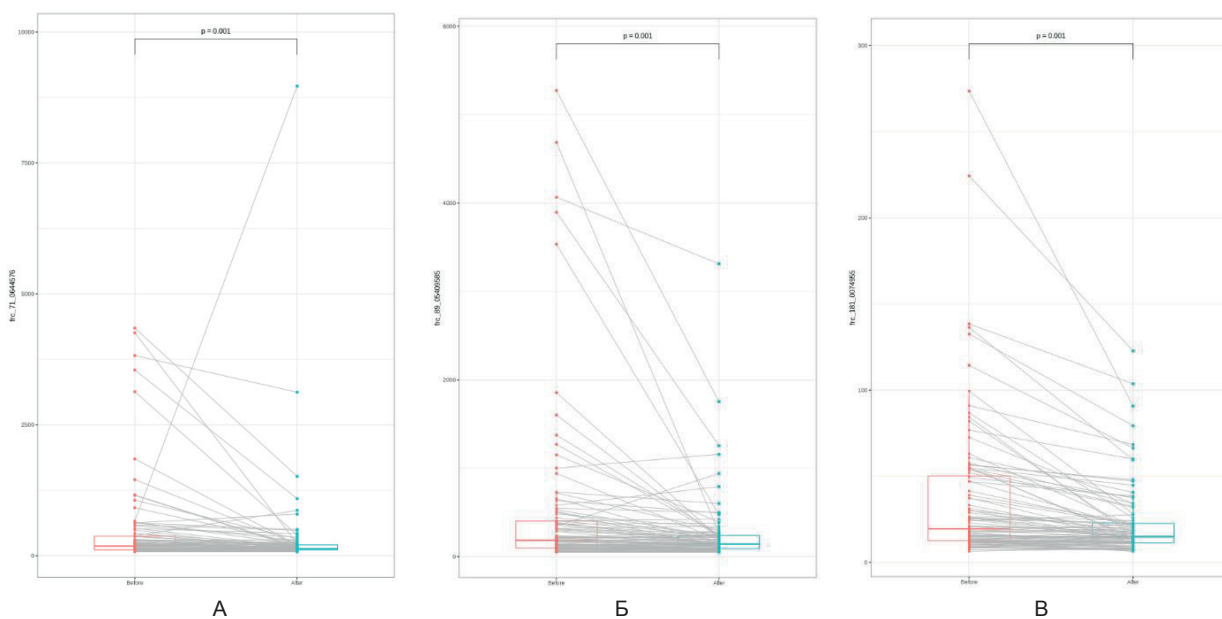


Рисунок 3. Отклик для признака с $m/z = 71,06$ (А), ацетона (Б) и п-ксилола (В) после ингаляции 400 мкг салбутамола.

Figure 3. Response for the trait with $m/z = 71.06$ (A), acetoin (B), and p-xylene (C) after inhalation of 400 µg of salbutamol.

вании мы анализировали спектры ЛОС с помощью времяпролетной протонной масс-спектрометрии (PTR-TOF-MS). Данный метод отличается преимуществом проведения анализа в режиме реального времени, без специальной подготовки образцов, что позволяет регистрировать неустойчивые гидрофобные молекулы. Аналитический прибор находится в условиях стационара, что упрощает исследование с участием пациентов с тяжелыми респираторными заболеваниями, такими как МВ.

В другом исследовании Gaugg M.T. и соавт. с помощью вторичной ионизацией электрораспылением (SESI-MS) отслеживали ЛОС в течение 10 и 30 минут после ингаляции салбутамола также в режиме реального времени [13]. Было выявлено изменение летучих жирных кислот в выдыхаемом воздухе, а также метаболита салбутамола-4-О-сульфата у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких [13]. Обнаружение жирных кислот в выдыхаемом воздухе согласуется

с описанными ранее липолитическими эффектами бета-адренергических агонистов [14].

Наше исследование является первым с участием пациентов с МВ по анализу изменения состава выдыхаемого воздуха под влиянием коротко действующих бронходилататоров. Известно, что примерно у половины пациентов с МВ выявляется бронхиальная гиперреактивность [15]. И адекватный прием бронхорасширяющих препаратов может оказывать влияние на качество жизни и прогноз заболевания. Однако не все пациенты, особенно во взрослом возрасте, имеют приверженность в приеме бронходилатационной терапии [16]. Анализ выдыхаемого воздуха по выявлению изменений профилей ЛОС по воздействию бронхорасширяющих препаратов позволил бы отследить адекватный прием бронходилататоров и их эффективность.

Исследование состава выдыхаемого воздуха может применяться для мониторинга не только бронхорасширяющих препаратов, но и препаратов других фармакологических групп. Так, Paredi P. и соавт. с помощью GC-MS выявили изменение концентрации этана в выдыхаемом воздухе у пациентов с МВ, принимавших глюкокортикостероиды [17]. В другом исследовании Montuschi P. и соавт. оценивали изменение значимого биомаркера оксидативного стресса 15-F2t-Изопростана в конденсате выдыхаемого воздуха в ответ на антибиотикотерапию у пациентов с МВ [18]. Вероятно, в будущем будут проведены исследования по мониторингу таргетной терапии модификаторами гена CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), которая имеет большую клиническую значимость у пациентов с МВ.

В нашей работе мы установили увеличение представленности ацетонитрила в выдыхаемом воздухе через 20 минут после ингаляции сальбутамола 400 мкг. Ацетонитрил является метаболитом синильной кислоты, которая была определена в более ранних исследованиях как продукт жизнедеятельности *Pseudomonas aeruginosa* [19]. Кроме того, в нашем предыдущем исследовании мы определили ацетонитрил как предиктор хронической инфекции *Burkholderia cepacia* [20]. Вероятно, бронходилатация оказывает влияние на метаболические процессы жизнедеятельности хронической персистирующей респираторной микрофлоры.

Мы выявили также установили снижение представленности ацетоина и п-ксилола у пациентов с МВ после ингаляции сальбутамола 400 мкг. Ацетонин является гидрофобной молекулой оксигенированного углеводородного липида. Можно предположить, что изменение концентрации ацетоина обусловлено липолитическими эффектами бета-адренергические агонисты [14]. Кроме того, предполагается, что ацетонин используется в качестве внешнего источника энергии рядом ферментирующих бактерий [21]. Ароматический углеводород п-ксилол также являлся предиктором *Burkholderia cepacia* в нашем предыдущем исследовании [20], а также был описан в исследовании van Horck et al. в составе выдыхаемого воздуха при обострении заболевания у детей с МВ [22]. Углеводороды в выдыхаемом воздухе могут свидетельствовать о перекисном окислении липидов

и оксидативном стрессе [23]. Таким образом, неспецифичность ЛОСов в некоторой степени усложняет интерпретацию метаболомного профилирования для терапевтического мониторинга.

Одним из ограничений нашего исследования является отсутствие группы контроля, необходимого для отслеживания изменений ЛОС во вдыхаемом воздухе, а также отсутствие применения плацебо для исключения влияния изменения скорости форсированного выдоха на спектр ЛОС до и после ингаляции сальбутамола. Кроме того, все пациенты взрослого возраста, имели длительный стаж приема антибактериальных препаратов, и около четверти пациентов принимали таргетную терапию модификаторами CFTR гена. Все эти факторы могли оказать влияние на состав выдыхаемого воздуха. При идентификации ЛОС по соотношению m/z нам не удалось определить ЛОС с $m/z=44,04$ ($C_2H_5NH^+$), $m/z=71,06$, в связи с отсутствием данным по этим ионам в библиотеке IONICON и данным литературы. Однако вполне вероятно, что по мере развития метода этот вопрос будет решен в будущих исследованиях. К сожалению, нам не удалось зафиксировать изменение концентрации непосредственных метаболитов сальбутамола, что вероятно обусловлено недостаточной разрешающей способностью аналитического прибора. Необходимы дальнейшие исследования со стандартизацией сбора образцов и использованием разных ионов-реагентов вместо иона гидроксония H_3O^+ для увеличения разрешающей способности протонной масс-спектрометрии.

Таким образом, протонная масс-спектрометрия может являться перспективным методом мониторинга ингаляционных лекарственных препаратов. Однако, необходимы дальнейшие многоцентровые стандартизированные исследования для проверки ранее выявленных биомаркеров и потенциального открытия новых.

Выводы.

По результатам настоящей работы с помощью PTR-TOF-MS в режиме реального времени у 96 взрослых пациентов с муковисцидозом было выявлено достоверное увеличение ацетонитрила и неидентифицированного ЛОС с $m/z=44,04$ ($C_2H_5NH^+$), а также достоверное снижение ацетоина, п-ксилола и неидентифицированного ЛОС с $m/z=71,06$ в выдыхаемом воздухе после ингаляции сальбутамола в дозе 400 мкг.

Прозрачность исследования. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (РНФ) (проект № 24-15-00549 по теме «Разработка методов неинвазивной диагностики хронических заболеваний легких с использованием протонной масс-спектрометрии выдыхаемого воздуха и методов искусственного интеллекта»). Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dickinson KM, Collaco JM. Cystic Fibrosis. *Pediatr Rev.* 2021; 42 (2): 55-67. DOI: 10.1542/pir.2019-0212
2. Verhaeghe C, Delbecq K, de Leval L, et al. Early inflammation in the airways of a cystic fibrosis fetus. *J Cyst Fibros.* 2007; 6 (4): 304-308. DOI: 10.1016/j.jcf.2006.12.001
3. Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, et al. Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. *Pediatrics.* 2016; 137 (4): e20151784. DOI: 10.1542/peds.2015-1784
4. Kiss A, Lucio M, Fildier A, et al. Doping control using high and ultra-high resolution mass spectrometry based non-targeted metabolomics—a case study of salbutamol and budesonide abuse. *PLoS One.* 2013; 8(9): e74584. DOI: 10.1371/journal.pone.0074584
5. Wang Y, Caldwell R, Cowan DA, Legido-Quigley C. LC-MS-Based Metabolomics Discovers Purine Endogenous Associations with Low-Dose Salbutamol in Urine Collected for Antidoping Tests. *Anal Chem.* 2016; 88 (4): 2243-2249. DOI: 10.1021/acs.analchem.5b03927
6. Quan-Jun Y, Jian-Ping Z, Jian-Hua Z, et al. Distinct Metabolic Profile of Inhaled Budesonide and Salbutamol in Asthmatic Children during Acute Exacerbation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2017; 120 (3): 303-311. DOI: 10.1111/bcpt.12686
7. Harrison GR, Critchley AD, Mayhew CA, Thompson JM. Real-time breath monitoring of propofol and its volatile metabolites during surgery using a novel mass spectrometric technique: a feasibility study. *Br J Anaesth.* 2003; 91 (6): 797-799. DOI: 10.1093/bja/aeg271
8. Erhart S, Amann A, Haberlandt E, et al. 3-Heptanone as a potential new marker for valproic acid therapy. *J Breath Res.* 2009; 3 (1): 016004. DOI: 10.1088/1752-7155/3/1/016004
9. Horváth I, Barnes PJ, Loukides S, et al. A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease. *Eur Respir J.* 2017; 49 (4): 1600965. DOI: 10.1183/13993003.00965-2016
10. Российское респираторное общество, Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики, Российское научное медицинское общество терапевтов. Методические рекомендации «Спирометрия». – Москва, 2023. – 64 с. [Rossiyskoye respiratornoye obshchestvo, Rossiyskaya assotsiatsiya spetsialistov funktsional'noy diagnostiki, Rossiyskoye nauchnoye meditsinskoye obshchestvo terapevtov [Russian Respiratory Society, Russian Association of Functional Diagnostics Specialists, Russian Scientific Medical Society of Therapists]. Metodicheskiye rekomendatsii «Spirometriya» [Methodical recommendations "Spirometry"]. Moskva [Moscow]. 2023; 64 p. (In Russ.). Режим доступа [URL]: https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria_2023.pdf?t=1&ysclid=m373no584g35402104
11. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J.* 2022; 60 (1): 2101499. DOI: 10.1183/13993003.01499-2021
12. Brinkman P, Ahmed WM, Gómez C, et al. Exhaled volatile organic compounds as markers for medication use in asthma. *Eur Respir J.* 2020; 55 (2): 1900544. DOI: 10.1183/13993003.00544-2019
13. Gaugg MT, Engler A, Nussbaumer-Ochsner Y, et al. Metabolic effects of inhaled salbutamol determined by exhaled breath analysis. *J Breath Res.* 2017; 11 (4): 046004. DOI: 10.1088/1752-7163/aa7caa
14. Haffner CA, Kendall MJ, Maxwell S, Hughes B. The lipolytic effect of beta 1- and beta 2-adrenoceptor activation in healthy human volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1993; 35 (1): 35-39. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1993.tb05667.x
15. Marion CR, Izquierdo M, Hanes HC, Barrios C. Asthma in Cystic Fibrosis: Definitions and Implications of This Overlap Syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2021; 21 (2): 9. DOI: 10.1007/s11882-020-00985-7
16. Rouzé H, Viprey M, Allemann S, et al. Adherence to long-term therapies in cystic fibrosis: a French cross-sectional study linking prescribing, dispensing, and hospitalization data. *Patient Prefer Adherence.* 2019; 13: 1497-1510. DOI: 10.2147/PPA.S211769
17. Paredi P, Kharitonov SA, Leak D, et al. Exhaled ethane is elevated in cystic fibrosis and correlates with carbon monoxide levels and airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161 (4 Pt 1): 1247-1251. DOI: 10.1164/ajrccm.161.4.9906122
18. Montuschi P, Lucidi V, Paris D, et al. Metabolomic Analysis by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy as a New Approach to Understanding Inflammation and Monitoring of Pharmacological Therapy in Children and Young Adults With Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 595. DOI: 10.3389/fphar.2018.00595
19. Enderby B, Smith D, Carroll W, Lenney W. Hydrogen cyanide as a biomarker for *Pseudomonas aeruginosa* in the breath of children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2009; 44 (2): 142-147. DOI: 10.1002/ppul.20963
20. Mustafina M, Silantyev A, Krasovskiy S, et al. Identification of Exhaled Metabolites Correlated with Respiratory Function and Clinical Features in Adult Patients with Cystic Fibrosis by Real-Time Proton Mass Spectrometry. *Biomolecules.* 2024; 14 (9): 1189. DOI: 10.3390/biom14091189
21. Xiao Z, Xu P. Acetoin metabolism in bacteria. *Crit Rev Microbiol.* 2007; 33 (2): 127-140. DOI: 10.1080/10408410701364604
22. van Horck M, Smolinska A, Wesseling G, et al. Exhaled volatile organic compounds detect pulmonary exacerbations early in children with cystic fibrosis: results of a 1 year observational pilot study. *J Breath Res.* 2021; 15 (2): 026012. DOI: 10.1088/1752-7163/abda55
23. Chan HP, Lewis C, Thomas PS. Oxidative stress and exhaled breath analysis: a promising tool for detection of lung cancer. *Cancers (Basel).* 2010; 2 (1): 32-42. DOI: 10.3390/cancers2010032

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА ОБЫКНОВЕННОГО У ЖИТЕЛЕЙ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

РОМАНОВА ЕЛИЗАВЕТА ЛЕОНИДОВНА, ORCID ID: 0009-0001-3043-434X; аспирант кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», Россия, 650000, Кемерово, ул. Красная, 6. E-mail: Rom11elizaveta@yandex.ru

ШАБАЛДИН АНДРЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-8785-7896; докт. мед. наук, доцент, профессор кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», Россия, 650000, Кемерово, ул. Красная, 6. E-mail: weit2007@yandex.ru

БЕЛОВ ЕВГЕНИЙ ГЕОРГИЕВИЧ, ORCID ID: 0009-0003-7582-6229; главный врач ГБУЗ «Кузбасский клинический кожно-венерологический диспансер», Россия, 650025, Кемерово, ул. Рукавишниковая, 42. E-mail: epid1720@mail.ru

СТРИГА ЛАРИСА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0009-00015453-6252; канд. мед. наук, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Кузбасский клинический кожно-венерологический диспансер», Россия, 650025, Кемерово, ул. Рукавишниковая, 42. E-mail: epid1720@mail.ru

ЯКОВЛЕВА АНАСТАСИЯ АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-6987-8247; инженер кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», Россия, 650000, Кемерово, ул. Красная, 6. E-mail: asua-kemerovo2012@yandex.ru

ШЕВЧЕНКО ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0009-0009-1702-2912; заведующая микологическим отделением №1 ГБУЗ «Кузбасский клинический кожно-венерологический диспансер», Россия, 650002, Кемерово, ул. Лядова, 3А. E-mail: e-shevche@rambler.ru

ШАБАЛДИНА ЕЛЕНА ВИКТОРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-0450-2767; докт. мед. наук, главный врач ООО «Современные медицинские технологии», Россия, 650000, Кемерово, пр-кт Советский, 11. E-mail: weit2007@yandex.ru

Реферат. Введение. Патогенез псориаза связывают с детерминированием через гены цитокинов и с иммунным дисбалансом врожденного и адаптивного иммунитета, определяющего псориазическое воспаление. **Цель исследования.** Изучить особенности клинического течения псориаза у жителей Кемеровской области с учетом иммуногенетических маркеров – уровней иммуноглобулинов (А, G, E), субпопуляций лимфоцитов (CD4, CD8, CD16/56, CD19), С-реактивного белка и ассоциаций полиморфизмов генов (*IL1b* rs16944, *TNFA* rs361525, *IL10* rs1800896, *IL8* rs2227306, *IL6* rs1554606, *CRP* rs1205). **Материалы и методы.** В исследовании участвовали пациенты с клинически подтвержденным диагнозом: псориаз обыкновенный (170 человек) и условно здоровые лица (155 человек). Применялись молекулярно-генетические, клинико-лабораторные и биохимические методы исследования. Для оценки межгенных и гено-иммунных взаимодействий в детерминировании псориаза использовали регрессионный анализ. **Результаты и их обсуждение.** Тяжесть псориаза обыкновенного (по оценке PASI) ассоциирована с достоверно значимыми предикторами – минорным (мутантным) аллелем Т полиморфного участка гена *IL8* rs2227306, скоростью оседания эритроцитов, концентрацией сывороточного иммуноглобулина Е, относительным содержанием в периферической крови лимфоцитов с фенотипами CD3+, CD8+. Значимыми протекторами тяжести псориаза являлись В-лимфоциты (CD19+) и киллерные клетки (CD16/56). Частые обострения псориаза (более 2-х раз в год) достоверно связаны с предикторной ролью концентраций альфа 2 глобулинов и протекторной ролью уровня общих лейкоцитов. Относительные уровни CD19+ лимфоцитов вносят значимый протекторный вклад в формирование псориазических артропатий. **Заключение.** Кожное поражение и выраженность основных симптомов при псориазе обусловлено высокой гуморальной воспалительной активностью и дисбалансом клеточного звена иммунитета и В-лимфоцитов при детерминировании высокого хемотаксиса через полиморфный вариант гена *IL8* rs2227306. Риск частых обострений псориаза (более 2-х раз в год) ассоциирован с повышенной концентрацией фракции альфа 2 глобулинов и пониженным уровнем лейкоцитов в периферической крови. Псориазическая артропатия не детерминирована через исследуемые полиморфные варианты генов и значимо зависит от фенотипических характеристик реагирования адаптивного (В-лимфоциты) иммунитета. **Ключевые слова.** Псориаз, иммуноглобулины, субпопуляции лимфоцитов, С-реактивный белок, полиморфизм генов.

Для ссылки: Романова Е.Л., Шабалдин А.В., Белов Е.Г., [и др.]. Иммуногенетические характеристики клинического течения псориаза обыкновенного у жителей Кемеровской области // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 6. – С.56–64. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).56-64.

IMMUNOGENETIC CHARACTERISTICS OF THE CLINICAL COURSE OF PSORIASIS VULGARIS IN THE INHABITANTS OF KEMEROVO REGION

ROMANOVA ELIZAVETA L., ORCID ID: 0009-0001-3043-434X; Postgraduate Student at the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Kemerovo State University, 6 Krasnaya str., 650000 Kemerovo, Russia. E-mail: Rom11elizaveta@yandex.ru

SHABALDIN ANDREY V., ORCID ID: 0000-0002-8785-7896; Dr. sc. med, Associate Professor, Professor, Department of Genetics and Fundamental Medicine, Kemerovo State University, 6 Krasnaya str., 650000, Kemerovo, Russia. E-mail: weit2007@yandex.ru

BELOV YEVGENIY G., ORCID ID: 0009-0003-7582-6229; Chief Physician, Kuzbass Clinical Skin and Venereological Dispensary, 42 Rukavishnikova str., 650025 Kemerovo, Russia. E-mail: epid1720@mail.ru

STRIGA LARISA V., ORCID ID: 0009-00015453-6252; Cand. sc. med., Chief Medical Officer, Kuzbass Clinical Skin and Venereological Dispensary, 42 Rukavishnikova str., 650025 Kemerovo, Russia. E-mail: epid1720@mail.ru
YAKOVLEVA ANASTASIA A., ORCID ID: 0000-0002-6987-8247; Engineer at the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Kemerovo State University, 6 Krasnaya str., 650000 Kemerovo, Russia. E-mail: asua-kemerovo2012@yandex.ru
SHEVCHENKO ELENA A., ORCID ID: 0009-0009-1702-2912; Head of the Mycology Department No. 1, Kuzbass Clinical Skin and Venereological Dispensary, 3A Lyadova str., 650002 Kemerovo, Russia. E-mail: e-shevche@rambler.ru
SHABALDINA ELENA V., ORCID ID: 0000-0002-0450-2767; Dr. sc. med., Chief Physician of Modern Medical Technologies LLC, 11 Sovetsky Ave., 650000 Kemerovo, Russia. E-mail: weit2007@yandex.ru

Abstracts. Introduction. Psoriasis pathogenesis is associated with determination through cytokine genes and with the immune imbalance of innate and adaptive immunity determining psoriatic inflammation. **Aim.** To study the clinical course features of psoriasis in the inhabitants of Kemerovo region, taking into account immunogenetic markers, i. e., levels of immunoglobulins (A, G, and E), lymphocyte subpopulations (CD4, CD8, CD16/56, and CD19), C-reactive protein, and associations of gene polymorphisms (IL1b rs16944, TNFa rs361525, IL10 rs1800896, IL8 rs2227306, IL6 rs1554606, and CRP rs1205). **Materials and Methods.** The study included patients with clinically confirmed diagnosis: Psoriasis vulgaris (170 patients) and conditionally healthy individuals (155 patients). Molecular-genetic, clinical-laboratory and biochemical research methods were used. Regression analysis was used to evaluate intergenic and gene-immune interactions in determining psoriasis. **Results and Discussion.** Psoriasis vulgaris severity (according to PASI score) was associated with statistically significant predictors, i. e., minor (mutant) allele T of the polymorphic region of IL8 gene rs2227306, erythrocyte sedimentation rate, serum immunoglobulin E concentration, and the relative content of CD3+ and CD8+ lymphocytes in peripheral blood. A significant psoriasis severity protector has been identified: Relative content of CD16/56 and CD19+ lymphocytes in peripheral blood. Frequent exacerbations of psoriasis (more than 2 times a year) are largely associated with the predictive role of alpha 2 globulin fraction concentrations and the protective role of total leukocyte levels. Relative levels of CD19+ lymphocytes make a significant protective contribution to the formation of psoriatic arthropathies. **Conclusions.** Skin lesions and the severity of psoriasis main symptoms are due to high humoral inflammatory activity and imbalance of the cellular immunity link and B-lymphocytes in determining high chemotaxis through a polymorphic variant of the IL8 rs2227306 gene. The risk of frequent psoriasis exacerbations (exceeding 2 times a year) is associated with high concentration of alpha 2 globulin fraction and low leukocyte count in peripheral blood. Psoriatic arthropathy is not determined through the polymorphic gene variants studied and considerably depends on the phenotypic response characteristics of adaptive (B-lymphocytes) immunity

Keywords. Psoriasis, immunoglobulins, lymphocyte subpopulations, C-reactive protein, gene polymorphism.

For reference: Romanova EL, Shabaldin AV, Belov EG, et al. Immunogenetic characteristics of the clinical course of psoriasis vulgaris in the inhabitants of Kemerovo region. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (6): 56-64. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).56-64.

Введение. Псориаз является хроническим иммуноопосредованным воспалительным заболеванием, распространенным во всем мире, с иммунными и генетическими компонентами, поражающими преимущественно кожу, а также ногти и суставы, оно ассоциировано с различными системными сопутствующими заболеваниями, имеющее периоды обострений и ремиссий [1]. Патогенез псориаза определяется сложным взаимодействием между различными типами клеток (дендритными клетками, макрофагами, нейтрофилами, иммунными клетками – В-, Т-, НК-лимфоцитами) и воспалительными цитокинами [2]. Патогенез псориаза, как правило, связывают с иммунным дисбалансом Т-клеток. Как врожденная, так и адаптивная иммунная системы ответственны за псориатическое воспаление.

Триггерные факторы окружающей среды (в частности, травмы) вызывают повреждение кожи, вследствие этого, активацию врожденного иммунитета и выработку кератиноцитами антимикробных пептидов, в частности LL-37, β -дефензинов и белков S100, которые могут запускать и поддерживать воспалительный процесс при псориазе [3]. В частности, LL-37 может образовывать комплексы с ДНК и РНК, инициируя псориатическое воспаление путем стимуляции плазмацитоидных дендритных клеток (пДК) посредством передачи сигналов toll-подобных рецепторов (TLR)7 и TLR9. пДК продуцируют интерфероны I типа (IFNs), привлекающие миелоидные дендритные клетки и Т-лимфоциты. Цитокины,

продуцируемые миелоидными ДК, включают IL-12 и IL-23. Они активируют и индуцируют дифференцировку Т-хелперных (Th) клеток в направлении фенотипа Th1 и Th17 соответственно. На начальной стадии адаптивного иммунитета отмечается активация Th1-клеток, которые секретируют IFN- γ и фактор некроза опухоли α (TNF- α), тогда как на более поздней стадии адаптивного иммунитета Th17-клетки продуцируют IL-17 и IL-22. Эти провоспалительные цитокины индуцируют пролиферацию кератиноцитов и в дальнейшем поддерживают воспаление кожи, приводящее к образованию псориатических бляшек [4].

Псориаз и псориатический артрит имеют общую структуру иммунных путей, фенотипы человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), фенотипические профили Т-клеток в эпидермисе, компартменте синовиальной жидкости и энтезисе, вариабельность генов β -цепи Т-клеточных рецепторов, спектр цитокинов, все это предполагает наличие общего провоцирующего агента, который регулирует привлечение иммунных клеток и выработку цитокинов-хемокинов через включение общей оси воспалительных путей при кожных и суставных заболеваниях [5].

В последние десять лет появилось понятие «псориатическая болезнь» (PsD), которое охватывает все клинические аспекты так называемого кожного псориаза, псориатического артрита и сопутствующих заболеваний, таких как кардио-метаболические нарушения [6]. Поскольку PsD является системным заболеванием, у пациентов могут наблюдаться при-

знаки кожного псориаза, псориатического артрита или обоих заболеваний.

За последнее десятилетие наше понимание иммунологических, генетических и аутоиммунных аспектов псориаза значительно улучшилось, однако иммунопатогенез псориаза до конца не изучен. Актуальными остаются вопросы изучения механизмов взаимодействия цитокинов с различными типами клеток во время инициации и развития псориаза, иммунологических механизмов, лежащих в основе каждого субфенотипа PsD, роли полиморфизмов генов и белков врожденного гуморального иммунитета, как факторов риска развития псориаза.

Цель исследований. Изучить особенности клинического течения псориаза у жителей Кемеровской области с учетом иммуногенетических маркеров – уровней иммуноглобулинов (A, G, E), субпопуляций лимфоцитов (CD4, CD8, CD16/56, CD19), С-реактивного белка и ассоциаций полиморфизмов генов (*IL1b* rs16944, *TNFA* rs361525, *IL10* rs1800896, *IL8* rs2227306, *IL6* rs1554606, *CRP* rs1205).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 325 человек в возрасте старше 18 лет, европеоидов (170 человек – основная группа и 155 человек – контрольная группа). Основную группу составили 170 пациентов, находящихся на лечении в отделении Кузбасского клинического кожно-венерологического диспансера с клинически подтвержденным диагнозом: псориаз обыкновенный. Изучение анамнеза проводили с учетом таких факторов как семейная предрасположенность, частота обострений, область поражения псориазом, степень проявления симптомов, наличие когда-либо либо припухлости и/или боли в области суставов.

Средний возраст пациентов составил 46,15±3,85 лет, из них было 102 мужчин и 68 женщин. Классификационные особенности псориаза в основной группе представлены в таблице 1. У 155 пациентов (91,2%) отмечался распространенный характер течения псориаза (наличие распространенных высыпаний с локализацией на коже волосистой части головы, туловище и конечностях). Прогрессирующая стадия характерна для 165 пациентов (97%).

Впервые выявленный псориаз был у 11 пациентов. Часто рецидивирующее течение отмечено у 29 пациентов. Весенне-осенняя форма наблюдалась у 103 пациентов. Наследственная предрасположенность выявлена у 25% пациентов, более половины исследуемой группы имели длительность заболевания более 10 лет. Поражение суставов отмечено у 37 пациентов (табл. 1).

Всем пациентам был проведен подсчет индекса PASI, характеризующий степень тяжести заболевания. $PASI = 0,1 * (\mathcal{E}_{голова} + I_{голова} + Ш_{голова}) * S_{голова} + 0,3 * (\mathcal{E}_{туловище} + I_{туловище} + Ш_{туловище}) * S_{туловище} + 0,2 * (\mathcal{E}_{верхние конечности} + I_{верхние конечности} + Ш_{верхние конечности}) * S_{верхние конечности} + 0,4 * (\mathcal{E}_{нижние конечности} + I_{нижние конечности} + Ш_{нижние конечности}) * S_{нижние конечности}$, где 0,1; 0,2; 0,3; 0,4 – коэффициенты соответствующей анатомической области тела; \mathcal{E} – числовое значение выраженности эритемы, I – инфильтрации, $Ш$ – шелушения (оценивается в баллах по шкале от 0 до 4; где 0 – отсутствие псориаза, 1 – минимальная выраженность, 2 – умеренная, 3 – значительная, 4 – максимальная), S – числовой показатель площади поражения. Площадь псориатического поражения кожи – (S) определяют сначала в % из расчета – на голове 1 ладонь пациента соответствует 10%, на туловище – 3,3%, на руках – 5%, на ногах – 2,5%. Затем эти значения выражают в баллах: 0 – нет псориаза, 1 – псориазом поражено меньше 10% площади любой из указанных частей тела, 2 – псориазом поражено от 10 до 29%, 3 – от 30 до 49%, 4 – от 50 до 69%, 5 – от 70 до 89%, 6 – от 90 до 100%. Диапазон изменений от 0 до 72 баллов.

Значения PASI в основной группе были в пределах 5-20 баллов. В группе с псориазом обыкновенным, распространенным (155 пациентов) PASI находились в пределах 10-20 баллов, что соответствует средней степени тяжести псориаза [7].

В исследование не включались больные с другими кожными заболеваниями, беременные и кормящие, пациенты с злокачественными новообразованиями, пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, с установленным диагнозом – гепатит, гепатоз алкогольный и жировой, пациенты с тяжелыми

Таблица 1

Классификационные особенности псориаза обыкновенного в основной группе

Table 1

Classification features of psoriasis vulgaris in the main group

Классификационные характеристики	Абсолютное количество пациентов	Относительная величина, (в %)
Распространенный характер	155	91,2
Прогрессирующая стадия	165	97,0
Стационарная стадия (фаза стабилизации)	4	2,4
Регрессирующая стадия	1	0,6
Впервые выявленный	11	6,5
Часто рецидивирующее течение (более 2-х раз в год)	29	17
Весенне-осенняя форма	103	60,6
Наследственность по материнской или отцовской линии	43	25,3
Длительность заболевания более 10 лет	98	57,6
Поражение суставов	37	21,8

ми острыми или хроническими инфекционными заболеваниями, включая туберкулез и ВИЧ-инфекцию, лица, применяющие системные стероидные и иммуносупрессивные лекарственные препараты в последние 6 месяцев.

Контрольная группа сформирована из условно-здоровых доноров, не имеющих кожных заболеваний, включающая 98 мужчин и 57 женщин; средний возраст составил $41,4 \pm 2,9$ лет.

У всех участников эксперимента было получено информированное согласие на проведение иммуногенетических исследований. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного высшего образования Кемеровским государственный университетом.

В качестве материала использована геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови. Выделение геномной ДНК производили методом фенол-хлороформной экстракции по стандартному протоколу. У всех участников исследования (основная и контрольная группы) проводился забор крови из локтевой вены в пробирку, содержащую этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА, Vacutainer Dickinson, США). Далее кровь аликвотировали по 700 мкл в пробирки 1,5 мл типа «Эппендорф» (Ахуген, США) с плотно закрывающимися крышками. Все образцы биологического материала маркировали соответствующим образом и хранили при -80 °С до даты проведения исследования. Концентрацию выделенной ДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop ND-2000C (Thermo, USA). Для анализа были отобраны полиморфные локусы генов, имеющие функциональную значимость и связанные с продукцией цитокинов и С-реактивного белка. Всего отобрано шесть полиморфных вариантов генов. Характеристика вариантов и распространенность минорных аллелей в популяциях европеоидов по данным The Genome Aggregation Database (gnomAD), представлена в *таблице 2*.

Генотипирование осуществляли с помощью метода ПЦР с использованием TaqMan зондов (Thermo Fisher Scientific, США) на детектирующем амплификаторе ViiA™ 7 Real-Time PCR System (Life Technologies, США).

Иммунологические исследования проведены в ООО «Современные медицинские технологии» и включали в себя определение показателей клеточного иммунитета на проточном цитофлуориметре Cytoomics FC 500 с программным обеспечением CXP, Beckman Coulter, USA (CD3, CD4, CD8, CD16/56, CD19, HLA-DR); изучение концентраций иммуноглобулинов А, G, Е и белков острой фазы (С-реактивный белок) проводили на лабораторном автоматическом анализаторе Architect C8000 (Abbott, USA). Кроме того, всем обследованным был выполнен общий анализ крови и электрофорез белков сыворотки крови с применением коммерческих наборов для электрофоретического разделения белковой фракции сыворотки крови на мембранах ацетилцеллюлозы (КлиниТест-ЭФ, Россия). Снятие результатов электрофореза проводили на отечественном аппарате для электрофореза белков сыворотки крови УЭФ-01-«Астра» (Россия).

Статистическая обработка. Для проверки соответствия наблюдаемых частот генотипов равновесному распределению Харди-Вайнберга и поиска ассоциаций однонуклеотидных вариантов с псориазом использовали программу SNPstats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>). Достоверность генетических данных оценивалась посредством повторного генотипирования 10% образцов из общей выборки. Воспроизводимость результатов составила 100%. Для изучения ассоциативных связей использовали пакет программ Statistica for WINDOWS», версия 10.0 и MedCalc 17.5.2. с применением правил вариационной статистики. Для оценки межгенных взаимодействий в детерминировании псориаза использовалась множественная регрессия с логит-преобразованием. Зависимой переменной был факт наличия (1) или отсутствия (0) псориаза, независимыми переменными были аллели исследуемых генов. Для каждого аллеля был выставлен свой балл (0 – отсутствие аллеля, 1 – аллель присутствовал в гетерозиготе, 2 – аллель был в гомозиготе). Для подтверждения эффективности, специфичности и чувствительности полученного логистического уравнения применяли ROC-анализ, являющийся стандартом для оценки качества бинарной классификации. Для оценки взаимосвязи иммунных и

Таблица 2

Характеристика полиморфных вариантов исследуемых генов

Table 2

Characteristics of polymorphic variants of the genes studied

Ген	Название кодируемого белка	Полиморфный вариант	Хромосомная Позиция	Частота минорного аллеля (MAF)*
<i>IL1B</i>	Interleukin-1 beta	rs16944	2:112837290	G=0.490615
<i>TNFA</i>	Tumor necrosis factor	rs361525	chr6:31575324	A=0.060903
<i>IL10</i>	Interleukin-10	rs1800896	chr1:206773552	C=0.272165
<i>IL8</i>	Interleukin-8	rs2227306	chr4:73741338	T=0.259385
<i>IL6</i>	Interleukin-6	rs1554606	chr7:22729088	T=0.249401
<i>CRP</i>	C-reactive protein	rs 1205	chr1:159712443	T=0,338259

Примечание: *SNPedia [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.snpedia.com/index.php/Rs> (дата обращения: 20.10.2021); dbSNP [Электронный ресурс] // National Library of Medicine. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs> (дата обращения: 20.10.2021).

генетических факторов с частыми (более двух раз за год) обострениями псориаза использована логистическая регрессия с зависимым бинарным показателем (1 балл – частые обострения, 0 баллов – отсутствие частых обострений). Для оценки взаимосвязи иммуногенетических факторов со степенью тяжести псориаза (по PASI) и наличием псориатических артропатий применена множественная линейная регрессия. Показатель PASI имел количественное выражение. Артропатии суставов (плечевых, локтевых, запястных, кистей рук, тазобедренных, коленных, пальцев стоп) с правой и левой стороны оценивались по интервальной шкале: наличие поражения – 1 балл, отсутствие – 0 баллов. Знак (- или +) перед независимой переменной указывает на положительную или отрицательную связь. Положительная связь показывала, что генотип или той или иной иммунный показатель является предиктором зависимой переменной; а отрицательная – что он является протектором. Вероятность ошибки первого рода была установлена на уровне 0,05.

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования показали, что формирование псориаза обыкновенного (сравнение основной и контрольной группы) связано только с единственным генетическим маркером из всех анализируемых полиморфизмов, это аллель А полиморфного варианта гена *TNFA rs361525*. Фактор некроза опухоли-альфа

(TNF α), провоспалительный цитокин, вырабатываемый макрофагами, играет важную роль в патогенезе вульгарного псориаза и псориатического артрита. В литературе достаточно широко обсуждается вопрос о связи полиморфизмов генов *TNFA* с предрасположенностью к псориазу, а также особенностями течения заболевания. Ряд исследований посвящено полиморфному варианту гена *TNFA* (*rs361525*), как фактору риска развития псориаза [8, 9, 10, 11]. Предикторная значимость минорного аллеля А полиморфного варианта гена *TNFA* (*rs361525*) представлена в *таблице 3*.

Оценку качества модели (логистического уравнения) провели с применением ROC-анализа (*рис. 1*), который показал значимое отклонение площади под кривой (AUC) от равновероятного распределения ($p < 0,01$); специфичность данного уравнения составила 73%, чувствительность – 81%. Это указывает на возможность его использования для прогнозирования риска формирования псориаза.

Далее нами проведен поиск предикторов и протекторов (генетических и иммунных показателей), ассоциированных со степенью тяжести псориаза, частыми обострениями и псориатическими артропатиями.

Индекс PASI является важной характеристикой распространенности и тяжести псориаза с учетом интенсивности проявлений клинических признаков,

Таблица 3

Логистическая модель вероятности формирования псориаза обыкновенного, ассоциированного с полиморфизмом *TNFA*

Table 3

A logistic model of the probability of the formation of *TNFA* polymorphism-associated psoriasis vulgaris

Регрессоры	B	Std.Err. β	B	Std. Err. B	p-level
Свободный член			0,375766	0,030532	< 0,000001*
<i>TNFA</i> (<i>rs361525</i>)*A	0,427841	0,051925	0,328384	0,039854	< 0,000001*

Логит преобразование: $y = (\exp(z)/1 + \exp(z)) * 100\%$,
где y – вероятность риска формирования псориаза; $z = 0,376 + 0,328 * X$, где X – баллы за аллель А *TNFA* (*rs361525*): 0 баллов – его отсутствие, 1 балл – наличие в гетерозиготе, 2 балла – наличие в гомозиготе

Примечание: здесь и далее: β – коэффициент, отражающий относительное влияние фактора на зависимую переменную, B – коэффициент, показывающий его прогностическую значимость; Std.Err. – стандартная ошибка; p-level – уровень значимости; * – значимые различия с указанием p-level.

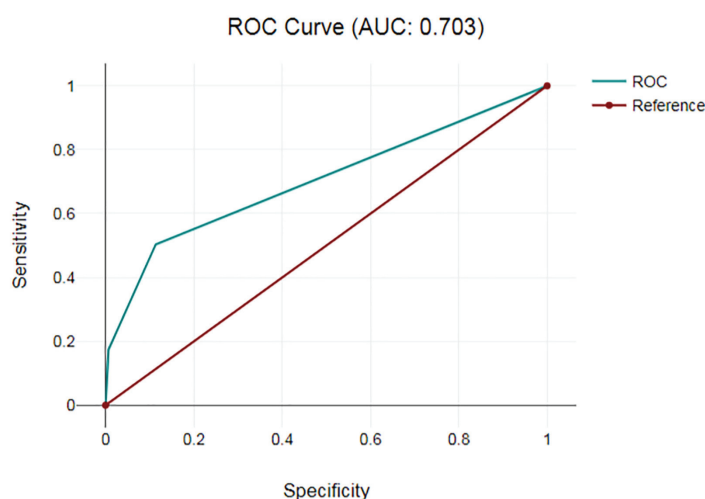


Рисунок 1. ROC-анализ для логистического регрессионного уравнения для аллеля А *TNFA* (*rs361525*).
Figure 1. ROC analysis for the logistic regression equation for the A allele of *TNFA* (*rs361525*).

таких как эритема, интенсивность шелушения и инфильтрации. Степень и направленность взаимосвязи иммуногенетических факторов с показателем PASI представлены в *таблице 4*.

Как видно из таблицы 4, достоверно значимыми предикторами, которые самостоятельно, без связи с другими факторами ассоциированы с этой формой псориаза были минорный (мутантный) аллель T полиморфного варианта гена *IL8 rs2227306*, скорость оседания эритроцитов, как интеграционный показатель гуморальной воспалительной активности, уровень сывороточного иммуноглобулина E, а также лимфоциты клеточного звена иммунитета с фенотипами CD3+, CD8+. Значимыми протекторами были киллерные клетки с фенотипами, CD16/56 и В-лимфоциты (фенотип CD19+).

Это свидетельствует о том, что выраженность кожного поражения при псориазе обусловлена высокой гуморальной воспалительной активностью и вместе с тем дисбалансом клеточного звена иммунитета и В-лимфоцитов, при детерминировании высокого хемотаксиса через полиморфный вариант гена *IL8 rs2227306*.

В литературных источниках нами были найдены немногочисленные исследования уровней субпопуляций лимфоцитов у больных псориазом и псориазическим артритом. Наши данные согласуются с результатами М.В. Смольниковой, выявившей гиперактивацию адаптивного клеточного иммунитета у больных псориазом (увеличение содержания субпопуляций CD3+, CD8+) [12]; с исследованиями Zecsevíc-Pasic L, который с коллегами по результатам ROC-анализа определил возможность использования содержания CD3, CD8, NK, CD3HLA в качестве биомаркеров, способных различать псориаз в зависимости от тяжести [13]. Y. Deng с соавторами установили, что при псориазическом иммунном

ответе хелперные CD4+ и цитотоксические CD8+ лимфоциты являются основными популяциями эффекторных клеток. Активированные CD4+ лимфоциты перемещаются из кровообращения в кожу и накапливаются в дерме, в то время как CD8+ в основном инфильтрируют эпидермис. Объекты действия Т-лимфоцитов-эффекторов воздействуют на клетки-мишени либо путем секреции цитотоксинов (перфорин и гранзим), либо посредством молекул, прикрепленных к мембране цитотоксических клеток. Однако роль клеточных механизмов цитотоксичности в патогенезе псориаза еще недостаточно изучена [14].

Общепризнано, что IgE является типичным медиатором аллергической реакции, который является низким у здоровых людей и повышенным при атопических состояниях. В нашем исследовании концентрации IgE в сыворотке периферической крови положительно ассоциированы со степенью тяжести псориаза. В ряде исследований обнаружено достоверное повышение уровня общего IgE в сыворотке крови у пациентов с псориазом [15, 16, 17], что согласуется с нашими данными. L. Luo с соавторами, сравнивая количества общих мутаций в линиях с несколькими изотипами, содержащих IgE, показали, что переключение изотипа с IgG-экспрессирующих В-клеток может быть основным источником IgE при атопическом дерматите и псориазе [18]. Ряд исследователей указывают, что антитела, относящиеся к IgE, распознают экзогенные антигены и подают сигналы через рецепторы Fcε (FcεRs), включая FcεR I и FcεR II, запуская иммунологический ответ. Комплекс антиген-IgE дополнительно активирует плазмацитоидные дендритные клетки, что приводит к выработке интерферона-α, который является ключевым цитокином, инициирующим воспаление при псориазе [19]. Таким образом, предполагается

Таблица 4

Результаты множественной линейной регрессии по иммунному и генетическому детерминированию степени тяжести псориаза обыкновенного (по индексу PASI)

Table 4

The results of multiple linear regression on the immune and genetic determination of the severity of psoriasis vulgaris (according to the PASI index)

Регрессоры	β	Std.Err. β	B	Std.Err. B	p-level
Свободный член			15,846	3,394	менее 0,0001*
Относительное содержание бэта белковой фракции сыворотки крови (в %)	0,111	0,095	0,007	0,006	0,245
Относительное содержание CD3+ лимфоцитов в периферической крови (в %)	4,611	0,949	0,165	0,034	менее 0,0001*
Концентрация IgA в периферической крови (г/л)	0,075	0,106	0,007	0,008	0,433
Концентрация IgE в периферической крови (нг/мл)	0,211	0,073	0,018	0,002	0,014*
Относительное содержание CD8+ лимфоцитов в периферической крови (в %)	0,272	0,088	0,007	0,002	0,003*
Скорость оседания эритроцитов (мм/ч)	0,423	0,174	0,014	0,006	0,016*
Относительное содержание CD16/56+ лимфоцитов в периферической крови (в %)	-3,801	0,855	-0,153	0,034	менее 0,0001*
Относительное содержание CD19+ лимфоцитов в периферической крови (в %)	-3,476	0,829	-0,149	0,036	менее 0,0001*
IL8 rs2227306*T	0,157	0,064	0,028	0,011	0,015*

возможная патогенетическая роль IgE при псориазе, посредством которой IgE-опосредованный иммунный процесс может усиливать псориазные воспалительные пути.

Данные литературы показывают, что у пациентов с псориазом, особенно с тяжелым течением заболевания, в сыворотке крови повышены концентрации IgA, IgG и даже уровни антинуклеарных антител [20]. K. Kahlert с соавторами установили повышение сывороточных концентраций IgA в крови у больных псориазом. Авторы указывают, что воспаленное микроокружение в псориазной коже, в некоторых отношениях (например, нарушение эпидермального барьера), возможно напоминающее слизистую оболочку кишечника, может влиять и способствовать активации IgA-продуцирующих клеток при псориазе. Хотя Т-клетки могут быть доминирующими в патогенезе, изменения подмножества В-клеток и, в частности, повышение уровня trB, короткоживущих плазмобластов (ПБ) и IgA может быть частью компенсаторного механизма, вызванного воспалением. Этот механизм направлен на: подавление вредных и патогенных эффектов Th1- и Th17-клеток (например, секреции TNF- α и IL-17), усиление защитных, регуляторных эффектов Т-клеток (например, секреция IL-10), и противодействуют еще не идентифицированным антигенам. Однако требуются дальнейшие исследования о роли В-клеток, преимущественно путем изучения потенциальных специфических антигенов и патогенных аутоантител, а также углубленный анализ кожи, чтобы обосновать концепцию псориаза как аутоиммунного (кожного) заболевания [21]. В нашем исследовании выявлены не значимо ассоциированные концентрации сывороточного IgA с тяжестью псориаза и проявлениями поражения кожи волосистой части головы, однако они вносят общий вклад в формирование псориазного поражения, что также указывает на высокую воспалительную активность у этих пациентов. Нами установлена значимая предикторная связь минорного (мутантного) аллеля Т полиморфного участка гена *IL8 rs2227306* с тяжестью псориаза обыкновенного. Известно, что интерлейкин 8 является ключевой молекулой хемотаксиса, привлекающей в очаг воспаления иммунные клетки. В литературных источниках нами не найдены ис-

следования о связи полиморфизма *IL8 rs2227306* с псориазом, однако Y.X. Cui с соавторами указывают на ассоциацию полиморфизма IL-8 с аутоиммунными заболеваниями [22].

В *таблице 5* представлены результаты взаимосвязи генетических и иммунологических факторов с развитием частых обострений псориаза.

Данные таблицы показывают, что значимыми предиктором и протектором частых обострений псориаза обыкновенного были только иммунологические показатели, гены, детерминирующие иммунную регуляцию, не влияли на этот процесс. Предиктором выступила концентрация фракции альфа 2 глобулинов в периферической крови, а протектором – уровень общих лейкоцитов. Соответственно, чем выше концентрация фракции альфа 2 глобулинов в периферической крови и ниже уровень лейкоцитов в ней, тем вероятность частых обострений псориаза будет выше. Это вполне логично, так как в патогенезе псориаза значимую роль оказывают гуморальные факторы врожденного иммунитета.

В исследуемой группе у 22 % пациентов псориаз сопровождается поражением суставов. Данные о взаимодействии иммунных и генетических факторов с псориазическими артропатиями (ПсА) представлены в *таблице 6*. Как видно из таблицы, значимый протекторный вклад в формирование ПсА вносят относительные (в %) уровни CD19+ лимфоцитов (В-лимфоциты). Относительный уровень моноцитов периферической крови, а также концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови по отдельности не имели значимого вклада в развитие псориазических артропатий. Однако, концентрации С-реактивного белка (предиктор) и относительные уровни моноцитов (протектор) в периферической крови вносят вклад в общее взаимодействие иммунных факторов, определяющих развитие ПсА. Кроме того, необходимо отметить, что манифестация ПсА не детерминирована через исследуемые полиморфные варианты генов и большей степени зависит от фенотипических характеристик реагирования врожденного (С-реактивный белок, моноциты) и адаптивного (В-лимфоциты) иммунитета.

В нашем исследовании обнаружено, что относительная концентрация С-реактивного белка

Таблица 5

Результаты логистической регрессии по иммунному и генетическому детерминированию частых обострений псориаза обыкновенного (более двух в год)

Table 5

Results of logistic regression on immune and genetic determination of frequent psoriasis vulgaris exacerbations (more than two per year)

Регрессоры	β	Std.Err. β	Критерий Вальда	OR	Lower CI	Upper CI	p-level
Свободный член	3,551	1,195	8,836				0,003
Уровень лейкоцитов в ПК, $10^9/л$	-0,335	0,116	8,306	0,716	0,570	0,898	0,004*
Концентрация фракции альфа 2 глобулина в ПК, г/л	0,256	0,132	3,739	1,291	0,997	1,673	0,043*

Примечание: ПК – периферическая кровь, OR – отношение шансов, Lower CI – нижнее значение доверительного интервала, Upper CI – верхнее значение доверительного интервала, * – значимые различия с указанием p-level.

Результаты множественной линейной регрессии по иммунному и генетическому детерминированию псориатических артропатий

Table 6

The results of multiple linear regression on the immune and genetic determination of psoriatic arthropathies

Регрессоры	β	Std.Err. β	B	Std.Err. B	p-level
Свободный член			1,472	0,364	менее 0,0001*
Относительный уровень CD19+ лимфоцитов в периферической крови (в %)	-0,261	0,093	-0,052	0,019	0,006*
Концентрация С-реактивного белка в периферической крови (в мг/л)	0,154	0,100	0,043	0,028	0,125
Относительный уровень моноцитов периферической крови (в %)	-0,088	0,081	-0,022	0,020	0,280

вносит не значимо выраженный вклад в общее взаимодействие иммунных факторов, определяющих развитие псориатических артропатий. Хотя доказано, что С-реактивный белок (СРБ) является хорошо известным показателем воспаления и может использоваться для оценки тяжести псориатического воспаления и активности заболевания у пациентов с псориазом [23]. В своем исследовании Ş. Çelik с коллегами обнаружили повышение уровня С-реактивного белка, но не выявили корреляции с тяжестью псориаза [24]. S. Wang с коллегами установили возможность применения содержания прокальцитонина и С-реактивного белка в сыворотке крови для дифференцировки бактериальной инфекции у пациентов с генерализованным пустулезным псориазом. С-реактивный белок обладал лучшей диагностической чувствительностью, чем прокальцитонин; однако специфичность прокальцитонина была выше, чем у С-реактивного белка [25]. Нами найдено всего лишь одно исследование, изучающее ассоциацию SNP rs1205 с предрасположенностью к псориазу. Авторы данного исследования не выявили связи SNP rs1205 с предрасположенностью к псориазу, тем не менее, уровень циркулирующего hs-CRP был тесно связан с тяжестью заболевания по индексу PASI [26].

Таким образом, представленные собственные и литературные данные указывают на значимую роль взаимодействующих иммунных факторов и особенностей генетического детерминирования в формировании псориаза в целом и различных клинических проявлений.

Заключение. Проведенное исследование показало, что формирование псориаза обыкновенного ассоциировано с минорным (мутантным) аллелем А полиморфного варианта гена *TNFA* (rs361525).

Тяжесть псориаза обыкновенного (по оценке PASI) ассоциирована с достоверно значимыми предикторами – минорным (мутантным) аллелем Т полиморфного участка гена *IL8 rs2227306*, скоростью оседания эритроцитов, концентрацией сывороточного иммуноглобулина Е, относительным содержанием в периферической крови лимфоцитов с фенотипами CD3+, CD8+. Значимыми протекторами тяжести псориаза являлись В-лимфоциты (CD19+) и киллерные клетки (CD16/56). Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что кожное поражение и выраженность основных

симптомов при псориазе обусловлено высокой гуморальной воспалительной активностью и дисбалансом клеточного звена иммунитета и В-лимфоцитов при детерминировании высокого хемотаксиса через полиморфный вариант гена *IL8 rs2227306*. Риск частых обострений псориаза (более 2-х раз в год) ассоциирован с повышенной концентрацией фракции альфа 2 глобулинов и пониженным уровнем лейкоцитов в периферической крови. Псориатическая артропатия не детерминирована через исследуемые полиморфные варианты генов и значимо зависит от фенотипических характеристик реагирования адаптивного (В-лимфоциты) иммунитета.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Проведено в рамках диссертационной темы: «Иммуногенетические аспекты псориаза с позиции концепции экспозома (на примере жителей Кемеровской области-Кузбасса)», утвержденной ученым советом института биологии, экологии и природных ресурсов Кемеровского государственного университета (протокол №1 от 13.09.2021 г). Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chhabra S, Dogra S, Sharma K, et al. Recent Update on Immunopathogenesis of Psoriasis. *Indian J Dermatol.* 2022; 67 (4): 360-373. DOI: 10.4103/ijd.ijd_569_22
2. Afonina IS, Van Nuffel E, Beyaert R. Immune responses and therapeutic options in psoriasis. *Cell Mol Life Sci.* 2021; 78: 2709–2727. DOI: 10.1007/s00018-020-03726-1
3. Petit RG, Cano A, Ortiz A, et al. Psoriasis: From Pathogenesis to Pharmacological and Nano-Technological-Based Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (9): 4983. DOI: 10.3390/ijms22094983
4. Frischknecht L, Vecellio M, Selmi C. The role of epigenetics and immunological imbalance in the etiopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease.* 2019; 11: 1759720X19886505. DOI: 10.1177/1759720X19886505
5. Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP. SCID mouse model of psoriasis: A unique tool for drug development of

- autoreactive T-cell and Th-17 cell-mediated autoimmune diseases. *Indian J Dermatol.* 2010; 55 (2): 157–160. DOI: 0.4103/0019-5154.62752
6. Lubrano E, Scriffignano S, Perrotta FM. Psoriatic arthritis, psoriatic disease, or psoriatic syndrome? *J Rheumatol.* 2019; 46: 1428–1430. DOI:10.3899/jrheum.190054
 7. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica.* 1978; 157 (4): 238-244. DOI: 10.1159/000250839
 8. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet.* 2021; 397: 1301–1315. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6
 9. Shen C, Wang H, Song Q, et al. Tumor Necrosis Factor- α 308 G/A polymorphism and psoriasis risk: a pooled analysis in different populations. *Medicine.* 2020; 99 (47): e22339. DOI: 10.1097/MD.00000000000022339
 10. Akcilar R, Dizen Namdar N, Yükcü F, Arslan Utku S. TNF- α gene -238G>A polymorphism is associated with psoriasis patients. *J Cosmet Dermatol.* 2022; 21 (6): 2662-2667. DOI: 10.1111/jocd.14940
 11. Sadafi S, Ebrahimi A, Sadeghi M, Emami Aleagha O. Association between *tumor* necrosis factor-alpha polymorphisms (rs361525, rs1800629, rs1799724, 180 0630, and rs1799964) and risk of psoriasis in studies following Hardy-Weinberg equilibrium: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon.* 2023; 9 (7): e17552. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e17552
 12. Смольникова М.В., Смирнова С.В., Барило А.А. Особенности иммунопатогенеза псориаза и псориатического артрита // *Фундаментальные исследования.* – 2015. – № 1(7). – С.1443-1447. [Smol'nikova MV, Smirnova SV, Barilo AA. Osobennosti immunopatogeneza psoriaza i psoriaticheskogo artrita [Features of immunopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research]. 2015; 1(7): 1443-1447. (In Russ.)].
 13. Zecevic-Pasic L, Džananovic N, Gojak R, et al. Psoriasis Area and Severity Index (PASI) Objectivisation by Flow Cytometry Analysis of Major Lymphocytes Subsets. *Acta Inform Med.* 2023; 31 (3): 206-210. DOI: 10.5455/aim.2023.31.206-210
 14. Deng Y, Chang C, Lu Q. The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2016; 50: 377–389. DOI: 10.1007/s12016-016-8535-x
 15. Nassar AA, Bakr NM, Elyousefi EH, et al. Serum immunoglobulin E and Interleukin-17 levels in patients with chronic plaque psoriasis: A case–control study. *Journal of Cosmetic Dermatology.* 2022; 21 (11): 6377-6384. DOI: 10.1111/jocd.15299
 16. Shi L, Liu C, Xiong H, Sh, D. Elevation of IgE in patients with psoriasis: Is it a paradoxical phenomenon? *Frontiers in Medicine.* 2022; 9: 1007892. DOI: 10.3389/fmed.2022.1007892
 17. Roh WS, Oh J, Lee MG, Kim TG. Elevated serum IgE levels are not associated with poor treatment outcome in psoriasis vulgaris. *J Dermatol.* 2023; 50 (8): 1081-1083. DOI: 10.1111/1346-8138.16795
 18. Luo L, Luo Y, Xu J, et al. Heterogeneous origin of IgE in atopic dermatitis and psoriasis revealed by B cell receptor repertoire analysis. *Allergy.* 2022; 77 (2): 559-568. DOI: 10.1111/all.15173
 19. Heeringa JJ, van Zelm MC. Is there a pathogenic role for IgE in psoriasis? *Br J Dermatol.* 2016; 175: 16–8. DOI: 10.1111/bjd.14607
 20. Di Caprio R, Sacchelli L, Di Spigna G, et al. The potential role of serum polyclonal free light chains as markers of immune activation in psoriatic patients. *Eur J Dermatol.* 2023; 33 (1): 12-18. DOI: 10.1684/ejd.2023.4403
 21. Kahlert K, Grän F, Muhammad K, et al. Aberrant B-cell subsets and immunoglobulin levels in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Acta dermato-venereologica.* 2019; 99 (2): 226-227. DOI: 10.2340/00015555-3069
 22. Cui YX, Zhao H, Guo HQ. Role of IL-8 rs4073 and rs2227306 polymorphisms in the development of primary gouty arthritis in a Chinese population. *Genet Mol Res.* 2016; 15 (4): 1-7. DOI: 10.4238/gmr15048511
 23. Al-Saba AH, Shemran K A, Al-Hattab MK. Study of serum chitinase-3-like-1 protein (CHI3L1) and C-reactive protein (CRP) in patients suffering from chronic plaque psoriasis. *Medical Journal of Babylon.* 2022; 19(4): 729-735.
 24. Çelik Ş, Nahide Onsun N, Çakıter AU, et al. The Relationship Between C-Reactive Protein Level, Disease Severity and Psoriatic Arthritis in Psoriasis Patients. *Phnx Med J.* 2020; 2 (2): 79-84. DOI: 10.38175/phnx.658728
 25. Wang S, Xie Z, Shen Z. Serum procalcitonin and C-reactive protein in the evaluation of bacterial infection in generalized pustular psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2019; 94 (5): 542-548. DOI: 10.1016/j.abd.2019.09.022.
 26. Sudhesan A, Rajappa M, Chandrashekar L, et al. Association of C-Reactive Protein (rs1205) Gene Polymorphism with Susceptibility to Psoriasis in South Indian Tamils. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10 (10): GC01 - GC04. DOI:10.7860/JCDR/2016/23391.8624

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

ХАЙДАРОВ АЛИШЕР ЭРКИНОВИЧ, ORCID ID: 0009-0002-5903-8786, канд. мед. наук, заведующий отделением кардиоанестезиологии, кардиореанимации и искусственного кровообращения, ГУ «Республиканский специализированный научно-практический центр хирургии имени академика В. Вахидова», Узбекистан, г. Ташкент, ул. Кичик Халка Йули, 10; ассистент Кафедры хирургии и трансплантологии Ташкентского государственного стоматологического института, Узбекистан, Ташкент, ул. Махтумкули, 103. E-mail: akhaydarov@mail.ru

МАРДОНОВ ЖАМШИД НОРМУРOTOVИЧ, ORCID ID: 0000-0002-0673-5265, канд. мед. наук, руководитель отдела патогистологических, морфологических и научных исследований ГУ «Республиканский специализированный научно-практический центр хирургии имени академика В. Вахидова», Узбекистан, г. Ташкент, ул. Кичик Халка Йули, 10.; доцент Кафедры хирургии и трансплантологии Ташкентского государственного стоматологического института, Узбекистан, Ташкент, ул. Махтумкули, 103. E-mail: doctor_jamshid@inbox.ru

СОБИРОВ ДОНИЁР МУРОДЖОНОВИЧ, ORCID ID: 0009-0005-4903-7538, соискатель ученой степени канд. мед. наук, сотрудник отделения кардиоанестезиологии, кардиореанимации и искусственного кровообращения, ГУ «Республиканский специализированный научно-практический центр хирургии имени академика В. Вахидова», Узбекистан, г. Ташкент, ул. Кичик Халка Йули, 10. E-mail: doniyorsm70@gmail.com

ХАЛИКУЛОВ ХУСАН ГАЗИХАНОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-7075-8798, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения ишемической болезни сердца и её осложнений, ГУ «Республиканский специализированный научно-практический центр хирургии имени академика В. Вахидова», Узбекистан, г. Ташкент, ул. Кичик Халка Йули, 10.; доцент Кафедры хирургии и трансплантологии Ташкентского государственного стоматологического института, Узбекистан, Ташкент, ул. Махтумкули, 103. E-mail: hg27@mail.ru

ИРМАТОВ САРВАР ХИКМАТУЛЛАЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-3023-4038, докт. мед. наук, главный врач станции переливания крови, ГУ «Республиканский специализированный научно-практический центр хирургии имени академика В. Вахидова», Узбекистан, г. Ташкент, ул. Кичик Халка Йули, 10. E-mail: ih_sarvarbek@mail.ru

Реферат. Введение. Наиболее часто встречающимся осложнением у детей раннего возраста после кардиохирургических операций является периоперативное острое почечное повреждение. Это состояние связано с высоким риском летальности и значительными морфологическими изменениями в почках, что требует комплексного и своевременного лечения. **Цель исследования** – улучшить результаты послеоперационного комбинированного лечения у детей раннего возраста с острым почечным повреждением путём оценки морфофункциональных структур почек, а также эффективности раннего перитонеального диализа. **Материал и методы.** Клинико-анатомический анализ проведён на материале 23 детей раннего возраста, умерших после кардиохирургических операций, включавших коррекцию врожденных пороков сердца. Морфологические исследования включали изучение истории болезни, патологоанатомические вскрытия и гистологическое исследование почечной ткани. **Результаты и их обсуждение.** Были зафиксированы гемодинамические нарушения на 1-е и 2-е сутки после операций, включая снижение часового диуреза и повышение уровня сывороточного креатинина. Основные морфологические изменения включали некроз нефроцитов извитых канальцев в 48,6% случаев и дистрофические изменения в 51,3% наблюдений, что сопровождалось полиорганной недостаточностью. **Заключение.** После применения кардиотропной и нефропротекторной терапии, включая ранний перитонеальный диализ, у части детей отмечалось восстановление нефронов с формированием клеточных цилиндров и фиксацией осмоллярного диализата в петле Генле.

Ключевые слова: острое почечное повреждение, дети раннего возраста, кардиохирургические операции, морфологические изменения, перитонеальный диализ.

Для ссылки: Хайдаров А.Э., Мардонов Ж.Н., Собиров Д.М., [и др.]. Морфологическая картина острого почечного повреждения у детей раннего возраста после кардиохирургических операций // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 6. – С.65–70. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).65-70.

MORPHOLOGICAL PICTURE OF ACUTE KIDNEY INJURY IN YOUNG CHILDREN AFTER CARDIAC SURGERY

KHAYDAROV ALISHER E., ORCID ID: 0009-0002-5903-8786, Cand. sc. med., Head of the Department of Cardiac Anesthesiology, Cardiac Resuscitation and Artificial Circulation, Republican Specialized Scientific and Practical Center of Surgery named after Academician V. Vakhidov, 10 Kichik Khalka Yuli str., Tashkent, Uzbekistan; Assistant Professor at the Department of Surgery and Transplantology, Tashkent State Dental Institute, 103 Makhtumkuli str., Tashkent, Uzbekistan. E-mail: akhaydarov@mail.ru

MARDONOV JAMSHID N., ORCID ID: 0000-0002-0673-5265, Cand. sc. med., Head of the Department of Pathological Anatomy, Republican Specialized Scientific and Practical Center of Surgery named after Academician V. Vakhidov, 10 Kichik Khalka Yuli str., Tashkent, Uzbekistan; Associate Professor at the Department of Surgery and Transplantology, Tashkent State Dental Institute, 103 Makhtumkuli str., Tashkent, Uzbekistan. E-mail: doctor_jamshid@inbox.ru

SOBIROV DONIYOR M., ORCID ID: 0009-0005-4903-7538, Applicant for the degree of Cand. sc. med., Employee at the Department of Cardiac Anesthesiology, Cardiac Resuscitation and Artificial Circulation, Republican Specialized Scientific and Practical Center of Surgery named after Academician V. Vakhidov, 10 Kichik Khalka Yuli str., Tashkent, Uzbekistan. E-mail: doniyorsm70@gmail.com

KHALIKULOV KHUSAN G., ORCID ID: 0000-0001-7075-8798, Cand. sc. med, Senior Researcher at the Department of Ischemic Heart Disease and Its Complications, Republican Specialized Scientific and Practical Center of Surgery named after Academician V. Vakhidov, 10 Kichik Khalka Yuli str., Tashkent, Uzbekistan. Associate Professor, Department of Surgery and Transplantology, Tashkent State Dental Institute, 103 Makhtumkuli str., Tashkent, Uzbekistan. E-mail: hg27@mail.ru

IRMATOV SARVAR KH., ORCID ID: 0000-0003-3023-4038, Dr. sc. med, Head of the Blood Transfusion Department, Republican Specialized Scientific and Practical Center for Surgery named after Academician V. Vakhidov, 10 Kichik Khalka Yuli str., Tashkent, Uzbekistan. E-mail: ih_sarvarbek@mail.ru

Abstract. Introduction. The most common complication in young children after cardiac surgery is perioperative acute kidney injury. This condition is associated with a high mortality risk and significant morphological changes in the kidneys, which require complex and timely treatment. **Aim:** To improve the outcomes of combined postoperative treatment in young children with acute kidney injury by assessing the morpho-functional structures of the kidneys, as well as the effectiveness of early peritoneal dialysis. **Materials and Methods:** Clinical and anatomical analysis was performed on the material of 23 young children who died after cardiac surgery that had included correction of congenital heart defects. Morphological studies included investigation of their medical histories, post-mortem examinations, and histological examinations of renal tissues. **Results and Discussion.** Hemodynamic disturbances were recorded on the 1st and 2nd days after surgery, including a decrease in hourly diuresis and an increase in serum creatinine levels. The main morphological changes included necrosis of convoluted tubule nephrocytes in 48.6% of cases and dystrophic changes in 51.3% of cases, which was accompanied by multiple organ failure. **Conclusions.** After the use of cardiotropic and nephroprotective therapy, including early peritoneal dialysis, some children showed restoration of nephrons with the formation of cellular cylinders and fixation of osmolar dialysate in the loop of Henle.

Keywords: acute kidney injury, young children, cardiac surgery, morphological changes, peritoneal dialysis.

For reference: Khaydarov AE, Mardonov JN, Sobirov DM, et al. Morphological picture of acute kidney injury in young children after cardiac surgery. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (6): 65-70. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).65-70.

Введение. Острое почечное повреждение (ОПП) является распространенным и серьезным осложнением у детей раннего возраста, перенесших кардиохирургические операции с использованием искусственного кровообращения (ИК) [1, 2]. Согласно литературным данным, частота кардиохирургически-ассоциированного ОПП (КХА-ОПП) у детей достигает 22-64%, что значительно увеличивает риск госпитальной летальности до 30% [3, 4]. Поскольку почки у новорожденных и детей раннего возраста находятся в стадии развития, они особенно уязвимы к ишемическим повреждениям и токсическим воздействиям во время операций на сердце [5, 6].

Литературный анализ указывает на важность раннего начала заместительной почечной терапии (например, перитонеального диализа (ПД)) для предотвращения тяжелых повреждений почек и улучшения клинических исходов [7, 8]. Тем не менее, вопрос о наиболее эффективных сроках и методах проведения диализа остается открытым [9, 10, 11]. В связи с этим актуально исследование, направленное на оценку морфологических изменений почек у детей после кардиохирургических вмешательств и анализ влияния раннего ПД.

Цель исследования – оценить морфологические изменения почек у детей раннего возраста после кардиохирургических операций с применением ИК и проанализировать эффективность раннего перитонеального диализа для улучшения клинических исходов и предотвращения осложнений.

Материалы и методы. Проведен клинко-анатомический анализ данных 23 детей, умерших после кардиохирургических вмешательств по поводу врожденных пороков сердца (ВПС). Возраст детей варьировался от 10 дней до 36 месяцев. В исследовании изучались операции, включающие коррекцию транспозиции магистральных сосудов (ТМС),

атрезии легочной артерии (АЛА), тетрады Фалло (ТФ), тотального аномального дренажа легочных вен (ТАДЛВ), атриовентрикулярного канала (АВК), двойного отхождения магистральных сосудов от правого желудочка (ДОМС от ПЖ), дефект межжелудочковой перегородки с высокой легочной гипертензией (ДМЖП с ВЛГ), протезирование митрального клапана (ПМК) и комбинированные операции (КО).

Морфологическое исследование почек проводилось с использованием гематоксилин-эозинового окрашивания и других стандартных методов для оценки изменений в почечной ткани.

Результаты.

1. Клинические данные: в среднем операции длились 232,7±48,1 минут, время пребывания на искусственном кровообращении – 165,2±51,3 минут. После операции отмечалось значительное увеличение уровня сывороточного креатинина (сКр) и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (табл. 1).

Характеристика оперированной кардиальной патологии представлены на рис. 1. Были выполнены коррекции ТМС у 3 детей, АЛА – у 2, ТФ – у 3,

Таблица 1

Динамика уровня креатинина и СКФ до и после операции

Table 1

Creatinine and GFR dynamics before and after surgery

Показатель	До операции	После операции
сКр (мкмоль/л)	35,5±2,4	49,4±5,3*
СКФ (мл/мин)	108,15±12,6	69,13±10,1*

Примечание: повышение уровня креатинина на 13,9 мкмоль/л и снижение СКФ на 39,02 мл/мин указывают на развитие почечной дисфункции (p < 0,05).

Note: An increase in creatinine by 13.9 μmol/L and a decrease in GFR by 39.02 ml/min indicate the development of renal dysfunction (p < 0.05).

ХАРАКТЕРИСТИКА ОПЕРИРОВАННОЙ КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

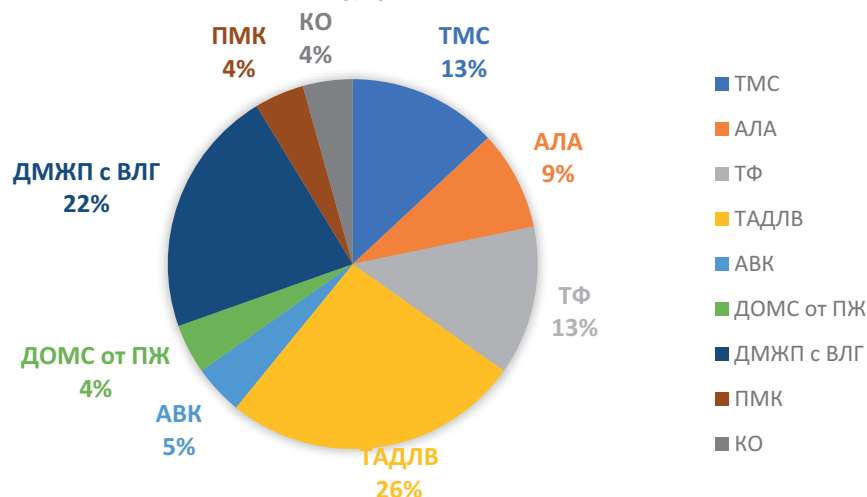


Рисунок 1. Характеристика оперированной кардиальной патологии
Figure 1. Characteristics of the operated cardiac pathology

ТАДЛВ – у 6, АВК – у 1, ДОМС от ПЖ – у 1, ДМЖП с ВЛГ – у 5, ПМК – у 1, КО – у 1.

2. Морфологические изменения почек: морфологические исследования выявили три основные группы повреждений:

Группа 1: Некроз эпителия проксимальных канальцев. В большинстве случаев повреждение почек проявлялось некрозом эпителия проксимальных канальцев, что связано с ишемией и токсическим воздействием препаратов. Этот тип повреждений наблюдался у 59,3% пациентов [5] (табл. 2).

На гистологических срезах почечной ткани видны признаки некроза эпителия проксимальных канальцев. Часть клеток полностью разрушена, наблюдаются обрывки клеточных структур, ядра либо отсутствуют, либо подверглись лизису. Такие изменения характерны для ишемического повреждения почек, вызванного длительным периодом гипоксии или гипоперфузии. Проксимальные канальцы повреждены в результате ишемии, вызванной гипоперфузией во время искусственного кровообращения (рис. 2).

Группа 2: Гидропическая дистрофия. У 40,7% детей развивалась гидропическая дистрофия нефроцитов, которая возникала в результате осмотического стресса при инфузионной терапии (табл. 2). Это состояние могло прогрессировать до колликвационного некроза, что усугубляло повреждение почек.

На гистологических срезах видны признаки набухания цитоплазмы нефроцитов с наличием прозрачных вакуолей. Гидропическая дистрофия является результатом осмотического дисбаланса, который часто наблюдается при массивных инфузиях после операций. Если причины осмотического стресса не устранены, состояние может перейти в некроз. Дистрофические изменения способствуют прогрессирующему нарушению функции почек, если не проводится своевременная коррекция водно-электролитного баланса (рис. 3).

Группа 3: Тубулорексис и формирование клеточных цилиндров. У 47,8% пациентов наблюдался разрыв канальцев (тубулорексис) и образование

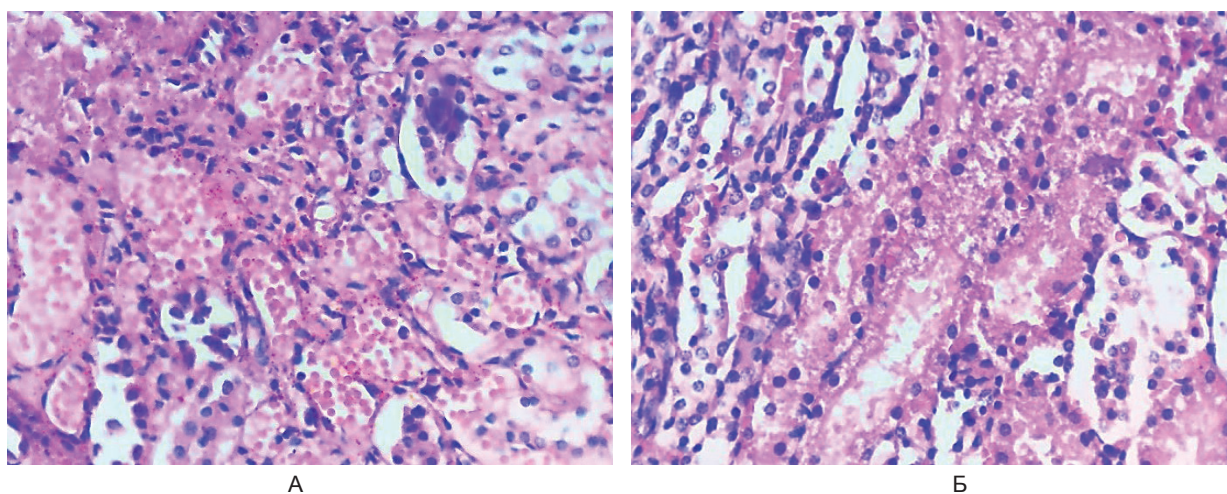
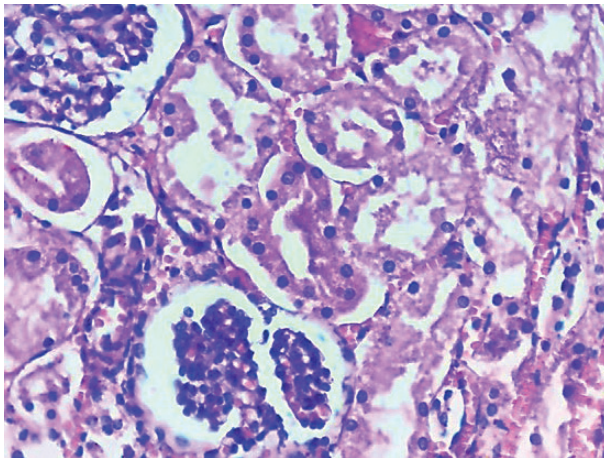
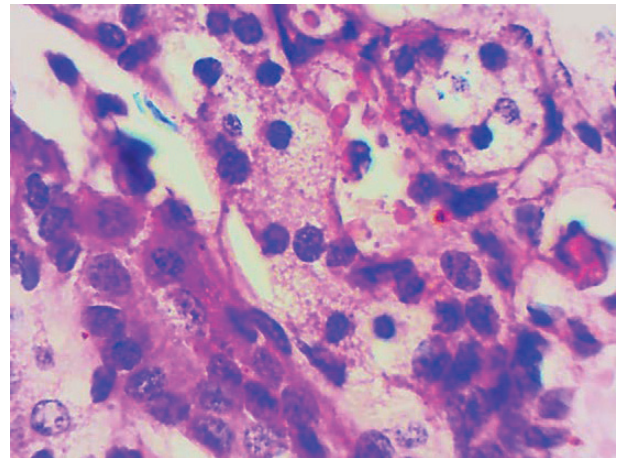


Рисунок 2. А и Б. Некроз эпителия проксимальных канальцев. СМ. Г-Э. 10x4
Figure 2. A and B. Necrosis of proximal tubule epithelium. LM. G-E. 10x4



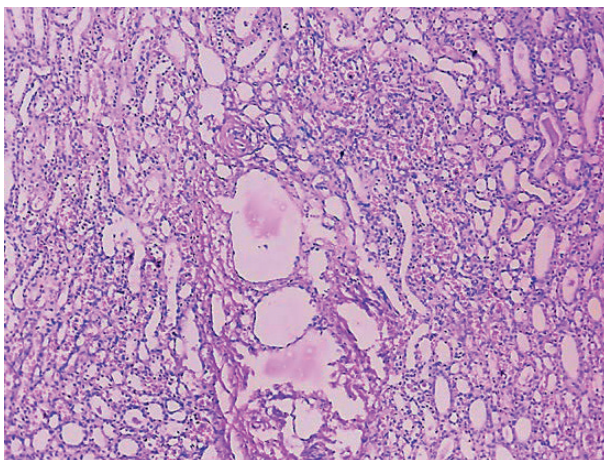
А. СМ. Г-Э. 10x4



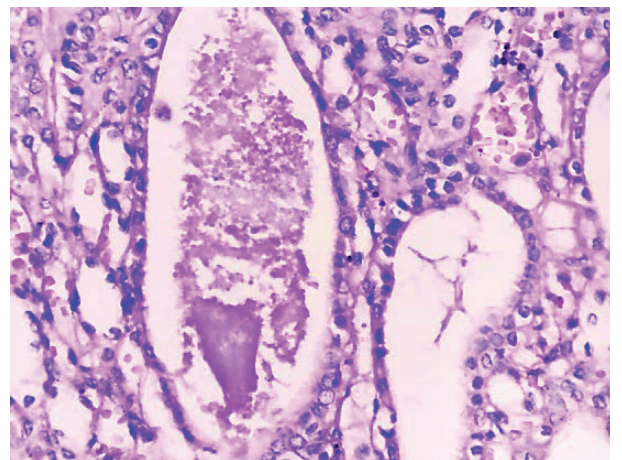
Б. СМ. Г-Э. 10x10

Рисунок 3. А и Б. Гидропическая дистрофия нефроцитов.

Figure 3. A and B. Hydropic dystrophy of nephrocytes.



А. СМ. Г-Э. 10x2



Б. СМ. Г-Э. 10x10

Рисунок 4. А и Б. Тубулорексис и формирование клеточных цилиндров.

Figure 4. A and B. Tubulorhexis and formation of cell cylinders.

Таблица 2

Морфологические изменения почек у детей с острым повреждением почек (ОПП)

Table 2

Morphological kidneys changes in children with acute kidney injury (AKI)

Группа	Патологические изменения	Количество (n=23)	Процент (%)
Группа 1	Некроз эпителия проксимальных канальцев	14	59,3
Группа 2	Гидропическая дистрофия, осмотический нефроз	9	40,7
Группа 3	Тубулорексис, формирование клеточных цилиндров	11***	47,8***

Примечание: наиболее частым повреждением был некроз проксимальных канальцев (59,3%), что свидетельствует о значительных ишемических повреждениях. Статистическая значимость различий между группами подтверждена критерием χ^2 ($p < 0,05$).

Note: The most common injury was proximal tubular necrosis (59.3%), indicating significant ischemic injury. The statistical significance of differences between groups was confirmed by the χ^2 criterion ($p < 0.05$).

клеточных цилиндров (табл.2). Эти изменения приводили к обструкции канальцев и тяжелому нарушению фильтрационной функции почек [2, 7].

При морфологическом исследовании был выявлен разрыв стенок канальцев (тубулорексис) с образованием цилиндров, состоящих из слущенных клеток и белковых масс в просвете канальцев. Эти цилиндры блокируют канальцы, что приводит к дальнейшей ишемии и повреждению окружающих тканей. Тубулорексис является признаком необра-

тимого повреждения почек, часто ассоциированного с тяжёлыми стадиями ОПП, и требует немедленного медицинского вмешательства (рис. 4).

3. Применение ПД: раннее начало перитонеального диализа (группа А) показало значительное снижение летальности (28,6%) по сравнению с поздним началом диализа (группа В), где летальность составила 62,5% ($p < 0,05$) (табл.3). Также в группе В наблюдались более выраженные морфологические изменения почек, включая тубулорексис и некроз канальцев.

Сравнение исходов у детей с ранним и поздним применением перитонеального диализа

Comparison of outcomes in children with early and late use of peritoneal dialysis

Группа	Начало перитонеально-го диализа	Летальность	Морфологические изменения (тяжелые стадии)	Примечания
Группа А	1-е сутки	28,6%	36%	Раннее вмешательство улучшало исходы
Группа В	3-4 сутки	62,5%*	67%*	Позднее вмешательство повышало летальность

Примечание: Статистическая значимость различий между группами А и В по летальности и степени морфологических изменений ($p < 0.05$).

Note: Statistical significance of differences between groups A and B in mortality and the degree of morphological changes ($p < 0.05$).

Обсуждение.

Морфологические изменения почек, выявленные в ходе исследования, согласуются с литературными данными. По данным Kwiatkowska и соавторов [9], длительная ишемия при кардиохирургических операциях приводит к некрозу проксимальных канальцев, что наблюдалось у 59,3% пациентов в нашем исследовании. Гидропическая дистрофия и осмотический нефроз, обнаруженные у 40,7% детей, также являются типичными для состояния гипоперфузии и массивной инфузионной терапии [12].

Особое внимание заслуживает тубулорексис, обнаруженный у 47,8% пациентов, который привел к обструкции канальцев и тяжелому ухудшению фильтрационной функции почек. Данные исследования Lex DJ et al. [10] подтверждают, что тубулорексис является серьезным осложнением ОПП и значительно повышает риск летального исхода. Образование клеточных цилиндров в просветах канальцев усугубляло почечную недостаточность и затрудняло восстановление функции почек.

Применение ПД показало высокую эффективность в предотвращении прогрессирования ОПП, особенно при его раннем применении в первые сутки после операции. Согласно данным метаанализа Singh SP et al. [4], раннее применение ПД значительно снижает риск тяжелых морфологических повреждений и уменьшает летальность. В нашем исследовании раннее начало ПД привело к снижению летальности до 28,6%, тогда как в группе с поздним применением диализа этот показатель составил 62,5% ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают эффективность раннего ПД и необходимость его использования для предотвращения тяжелых морфологических изменений почек у детей после кардиохирургических операций.

Заключение.

Основные морфологические изменения почек у детей после кардиохирургических операций включают некроз эпителия проксимальных канальцев, гидропическую дистрофию и тубулорексис. Эти повреждения связаны с длительной ишемией, гипоперфузией и токсическим воздействием препаратов.

Раннее применение ПД в первые сутки после операции значительно улучшает клинические исходы, снижая летальность и степень морфологических

изменений. Позднее начало ПД (на 3-4 сутки) связано с ухудшением прогноза и более выраженными повреждениями почек.

Для предотвращения тяжелых осложнений у детей с КХ-ОПП необходимо раннее прогнозирование почечной дисфункции с использованием биомаркеров и своевременное начало заместительной почечной терапии.

Выводы.

КХА-ОПП у детей представляет собой серьезную угрозу, значительно увеличивающую уровень летальности.

Раннее вмешательство в виде ПД доказало свою эффективность в предотвращении прогрессирования ОПП и улучшении исходов, что подтверждается снижением летальности до 28,6% ($p < 0,05$) в группе с ранним ПД.

Морфологические исследования почек выявили серьезные повреждения (некрозы, тубулорексис), требующие незамедлительной терапии для предотвращения необратимых изменений.

Для снижения частоты тяжелых исходов важно проводить раннюю диагностику почечной дисфункции и корректировать терапию в зависимости от выявленных изменений.

ОПП у детей раннего возраста после кардиохирургических операций остается важной проблемой. В ходе нашего исследования выявлено, что основные морфологические изменения почек включают некроз эпителия, гидропическую дистрофию и тубулорексис, которые могут быть предотвращены ранним применением ПД. Наши результаты подчеркивают необходимость ранней диагностики и своевременного вмешательства для улучшения клинических исходов и снижения летальности у детей с КХ-ОПП.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Было получено письменное согласие пациента на использование его изображения в данной публикации.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Селиверстова А.А., Савенкова Н.Д., Хубулава Г.Г., [и др.]. Острое повреждение почек у новорожденных и детей грудного возраста с врожденными пороками сердца после кардиохирургических вмешательств // Нефрология. – 2017. – № 21 (3). – С.54–60. [Seliverstova AA, Savenkova ND, Khubulava GG, et al. Ostroye povrejdeniye pochk u novorojdennyh b detey grudnogo vozrasta s vrojdennymi porokami serdtsa posle kardiohirurgicheskikh vmeshatelstv [Acute kidney injury in newborns and infants with congenital heart defects after cardiac surgery]. Nephrologiya [Nephrology]. 2017; 21 (3): 54–60. (in Russ.)]. DOI: 10.24884/1561–6274–2017–3–54–60
2. Alam S, Shalini A, Hegde RG, et al. A comparative study of the risk stratification models for pediatric cardiac surgery. Egypt J Crit Care Med. 2018; 6 (1): 58. DOI: 10.1016/j.ejccm.2018.03.001
3. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2015. – 483 с. [Smirnov AV, Dobronravov VA, Rummyantsev ASH, Kayukov IG. Ostroye povrejdeniye pochk [Acute kidney injury]. Moskva: Meditsinskoye informatsionnoye agenstvo [Moscow: Medical Information Agency]. 2015; 483 p. (In Russ.)].
4. Singh SP. Acute kidney injury after pediatric cardiac surgery. Ann Card Anesth. 2016; 19 (2): 306–313. DOI: 10.4103/0971–9784.179635
5. Криволапов Ю.А. (ред.). Макроскопическое исследование биопсийного и операционного материала: Руководство для врачей–патологоанатомов. – Москва: Практическая медицина, 2020. – 352 с. [Krivolapov YA, ed. Makroskopicheskoye issledovaniye biopsiyonogo i operatsionnogo materiala: Rukovodstvo dlya vrachey–patologoanatomov [Gross examination and sampling of biopsy and surgical specimens: a guide for pathologists]. Moskva: Prakticheskaya meditsina [Moscow: Preventive medicine], 2020; 352 p. (In Russ.)].
6. Тусупбекова М.М. Клиническая патоморфология: учебное пособие. – Алматы: Эверо, 2012. – 184 с. [Tusupbekova MM. Klinicheskaya patomorfologiya: Uchebnoye posobiye [Clinical pathomorphology: Textbook]. Almaty: Evero [Almaty: Evero]. 2012; 184 p. (In Russ.)].
7. Selewski DT, Cornell TT, Heung M, et al. Validation of the KDIGO acute kidney injury criteria in a pediatric critical care population. Intensive Care Med. 2014; 40 (10): 1481–1488. DOI: 10.1007/s00134–014–3391–8
8. Westra HW, Hruban RH, Phelps TH, et al. Surgical pathology dissection: An illustrated guide; 2nd ed. New York: Springer. 2003; 278 p.
9. Kwiatkowska E, Kwiatkowski S, Dziedziejko V, et al. Renal Microcirculation Injury as the Main Cause of Ischemic Acute Kidney Injury Development. Biology. 2023; 12: 327. DOI: 10.3390/biology12020327
10. Lex DJ, Tóth R, Cserép Z, et al. A comparison of the systems for the identification of postoperative acute kidney injury in pediatric cardiac patients. Ann Thorac Surg. 2014; 97 (1): 202–210. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.09.014
11. Massoth C, Zarbock A, Meersch M. Acute Kidney Injury in Cardiac Surgery. Crit Care Clinics. 2021; 37 (2): 267–278. DOI: 10.1016/j.ccc.2020.11.009
12. Giulio R, Pietro G, Delfina P, et al. Acute Kidney Injury in Children: A Focus for the General Pediatrician. Children. 2024; 11 (8): 1004. DOI: 10.3390/children11081004

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЛОКАДЫ ПЕРИКАПСУЛЯРНЫХ ГРУПП НЕРВОВ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРЕННОЙ КОСТИ

ШАРИПОВА ВИСОЛАТХОН ХАМЗАЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-2517-1183; докт. мед. наук, профессор, руководитель отдела анестезиологии и реаниматологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Узбекистан, 100107, Ташкент, ул. Фархад, 2. E-mail: visolat_78@mail.ru

АБДУЛХАМИДОВ АЛИБЕК АБДУБОКИ УГЛИ, ORCID ID: 0009-0005-1682-6469; врач анестезиолог-реаниматолог отделения хирургической реанимации, Ферганского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Узбекистан, 100100, Фергана, ул. Юксалиш, 104. Тел.: +998916591708. E-mail: aliabdulhamidov@bk.ru

АЛИМОВ АЗАМАТ ХАСАНОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-5777-6166; врач анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением нейро-кардио-трансплантологической реанимации, Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Узбекистан, 100107, Ташкент, ул. Фархад, 2. E-mail: azamat.kh.alimov@gmail.com

Реферат. Введение. На сегодняшний день для адекватного купирования боли используется мультимодальный подход, при котором в план периоперационного обезболивания включаются методы регионарной анальгезии, которые способствуют ранней активации и уменьшению послеоперационных осложнений. **Цель.** Сравнение эффективности блокады перикапсулярных групп нервов и блокады бедренного нерва у пациентов, оперированных под спинальной анестезией с переломами проксимального отдела бедренной кости в периоперационном периоде.

Материал и методы. В зависимости от использованного метода регионарной анальгезии 60 взрослых пациентов были рандомизированы на две группы: PENG (n=30), где выполнена блокада перикапсулярных групп нервов и FNB (n=30) с проведением блокады бедренного нерва. В группе PENG выполняли блокаду перикапсулярных групп нервов под ультразвуковой навигацией раствором бупивакаина 0,5% 15-20 мл в сочетании с дексаметазоном 4 мг в качестве адьюванта к местному анестетику. В группе FNB аналогичным образом выполняли блокаду бедренного нерва. Первичной конечной точкой исследования явилась интенсивность боли по десятибалльной нумерической рейтинговой шкале в течении первых суток после операции. Вторичными конечными точками были: потребление опиоидных анальгетиков в первые сутки послеоперационного периода, сила передних групп мышц бедра, угол комфортного самостоятельного сиденья пациента для выполнения нейроаксиальной анестезии в периоперационном периоде, а также продолжительность действия блокады в минутах. Анализ данных выполнен с использованием программного обеспечения SPSS, значение $p < 0,05$ принимали за статистически значимое.

Результаты и их обсуждение. Интенсивность боли по нумерической рейтинговой шкале была в среднем на 50% ниже в группе PENG по сравнению с группой FNB ($p < 0,05$). Блокада перикапсулярных групп нервов вызывала в два раза меньшей слабости передних групп мышц бедра и это позволило активировать в 3 раза больше пациентов в раннем послеоперационном периоде, чем при блокаде бедренного нерва. Общее потребление опиоидных анальгетиков было на 40% ниже в группе PENG ($p < 0,05$), что потенциально уменьшало их побочные эффекты. При позиционировании пациентов в группе PENG его выполнили 27 пациентов, что составило 90%, а в группе FNB 16 пациентов (53,3%) – это было почти на 37% ниже, чем в группе PENG. Время действия блокады перикапсулярных групп нервов было на 40% продолжительнее, чем при блокаде бедренного нерва. **Выводы.** Блокада перикапсулярных групп нервов значительно снижает ощущение боли, обеспечивает меньшую потребность в опиатах и меньше вызывает слабость передних групп мышц бедра, чем блокада бедренного нерва, что способствует ранней активации пациентов с переломом проксимального отдела бедренной кости.

Ключевые слова: переломы проксимального отдела бедренной кости, регионарная анестезия, периоперационное обезболивание, блокада перикапсулярных групп нервов.

Для ссылки: Шарипова В.Х., Абдулхамидов А.А., Алимов А.Х. Эффективность блокады перикапсулярных групп нервов при переломах проксимального отдела бедренной кости // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 6. – С.71–77. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).71-77.

EFFECTIVENESS OF PERICAPSULAR NERVE GROUP BLOCK IN PROXIMAL FEMORAL FRACTURES

SHARIPOVA VISOLATKHON H., ORCID ID: 0000-0003-2517-1183; Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Republican Research Center of Emergency Medicine, , 2 Farkhad str., 100107 Tashkent, Uzbekistan. E-mail: visolat78@mail.ru

ABDULKHAMIDOV ALIBEK A., ORCID ID: 0009-0005-1682-6469; Anesthesiologist and Intensive Care Physician, Department of Anesthesiology and Surgical Intensive Care, Ferghana Branch of the Republican Research Center of Emergency Medicine, 104 Yuksalish str., 100100 Ferghana, Uzbekistan. Tel: +998916591708. E-mail: aliabdulhamidov@bk.ru

ALIMOV AZAMAT H., ORCID ID: 0000-0001-5777-6166; Anesthesiologist and Intensive Care Physician, Head of Neuro, Cardiac and Transplant Surgery ICU, Republican Research Center of Emergency Medicine, 2 Farkhad str., 100107 Tashkent, Uzbekistan. E-mail: azamat.kh.alimov@gmail.com

Abstract. Introduction. Currently, a multimodal approach is used for adequate pain relief, which includes regional analgesia methods in the perioperative pain relief plan, contributing to early activation and reduction of postoperative complications. **Aim.** Comparison of the effectiveness of pericapsular nerve block and femoral nerve block in patients operated under spinal anesthesia for proximal femur fractures in the perioperative period. **Materials and Methods.** Depending on the regional analgesia method used, 60 adult patients were randomized into two groups: PENG (n =

30), where pericapsular nerve block was performed, and FNB (n = 30) with femoral nerve block. In the PENG group, pericapsular nerve block was performed under ultrasound navigation with 15-20 ml of 0.5% bupivacaine solution in combination with 4 mg of dexamethasone as an adjuvant to the local anesthetic. In the FNB group, femoral nerve block was performed in a similar manner. The primary endpoint of the study was pain intensity according to a ten-point numeric rating scale during the first day after surgery. Secondary endpoints included consumption of opioid analgesics on the first postoperative day, strength of the anterior thigh muscle groups, angle of a comfortable independent patient's seat for performing neuraxial anesthesia in the perioperative period, and duration of the block in minutes. Data were analyzed using SPSS software, a p value of <0.05 was taken as statistically significant. **Results and Discussion.** According to a numeric rating scale, the pain intensity was, on average, 50% lower in the PENG group compared to the FNB group (p<0.05). Blockade of the pericapsular nerve groups caused two times less weakness of the anterior thigh muscle groups, and this made it possible to activate three times more patients in the early postoperative period than with the femoral nerve block. Total opioid analgesic consumption was 40% lower in the PENG group (p < 0.05), potentially reducing their side effects. When positioning patients, 27 patients in the PENG group completed it, which was 90%, and 16 patients (53.3%) in the FNB group; this was almost 37% lower than in the PENG group. The duration of the pericapsular nerve block action was 40% longer than that of the femoral nerve block. Conclusions. Pericapsular nerve block significantly reduces pain, provides less need for opiates, and causes less anterior muscle weakness than femoral nerve blocks, which promotes early mobilization of patients with proximal femoral fractures.

Keywords: proximal femoral fracture, perioperative analgesia, regional anesthesia, **pericapsular nerve group block.**

For reference: Sharipova VH, Abdulkhamidov AA, Alimov AH. Effectiveness of Pericapsular Nerve Group Block in Proximal Femoral Fractures. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (6): 71-77. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).71-77.

Введение. Переломы проксимального отдела бедренной кости (ППОБК) являются распространённой травмой, встречающейся преимущественно у пожилой группы населения. Ежегодно во всем мире около 1,5 миллиона пациентов получают переломы шейки бедра [1]. Данный вид травмы является ведущей причиной высокой заболеваемости (30-50% пациентов теряют функциональную независимость) [2, 3] и смертности (примерно 22% смертности в течение 1 года) [4]. В глобальном масштабе частота переломов шейки бедра у людей в возрасте старше 50 лет варьирует от 100 до 500 случаев на 100 000 взрослого населения [5]. Острая боль является потенциальным фактором риска хронической боли, послеоперационного делирия, а также активируя симпатoadреналовую систему, боль увеличивает работу сердца, что может привести к обострению хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы. У 7-28% пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава развивается хроническая боль [6]. На сегодняшний день для адекватного купирования боли используется мультимодальный подход, при котором в план периоперационного обезболивания включаются методы регионарной анальгезии, которые способствуют ранней активации и уменьшению послеоперационных осложнений [7]. Для обезболивания ППОБК применяются различные методы регионарной анальгезии, например блокада бедренного нерва (femoral nerve block - FNB) однако было показано, что после нее значительно снижается сила четырехглавой мышцы бедра [8] и повышается риск падения пациента в послеоперационном периоде [9]. Блокада перикапсулярных групп нервов (Pericapsular nerve group block – PENG block) обезболивает тазобедренный сустав, не вызывая моторного блока четырехглавой мышцы бедра [10]. Однако, дискуссии по поводу выбора метода регионарной анальгезии продолжают до сих пор.

Целью данного исследования явилось сравнение эффективности блокады перикапсулярных групп нервов и блокады бедренного нерва при

переломах проксимальной отдела бедренной кости в периоперационном периоде.

Материал и методы. В проспективное рандомизированное исследование были включены 60 пациентов, оперированных по поводу одностороннего перелома проксимального отдела бедренной кости за период 2022 года. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, которое проводилось в строгом соответствии с положением Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У всех пациентов получено информационное письменное согласие.

Критерии включения: изолированный перелом проксимальной части бедренной кости, возраст старше 18 лет, физический статус по ASA (American Society of Anesthesiologists) I-III.

Критерии исключения: физический статус по ASA IV и выше, аллергия на местные анестетики, инфекция в месте блокады, исходные когнитивные нарушения и трудность в общении с пациентом, неврологический дефицит в конечностях.

В зависимости от использованного метода регионарной анальгезии пациенты были рандомизированы на две группы: PENG (n=30), где выполнена блокада перикапсулярных групп нервов и FNB (n=30) с проведением блокады бедренного нерва. По клинико-демографическим данным группы были сопоставимы (табл. 1).

В группе PENG блокаду перикапсулярных групп нервов выполняли в предоперационной комнате с соблюдением условий асептики и антисептики изобарическим раствором бупивакаина 0,5% 15-20 мл в сочетании с дексаметазоном 4 мг в качестве адъюванта к местному анестетику, под ультразвуковой навигацией. В группе FNB аналогичным образом выполняли блокаду бедренного нерва. Через 30 минут после блокады пациентов обеих групп перекладывали на операционный стол и выполняли спинномозговую анестезию иглой 25-26 G типа Quinke на уровне L4-L5 или L3-L4 с введением изобарического раствора бупивакаина 0,5% 3 мл. При сильной боли во время позиционирования при-

Клинико-демографические данные пациентов

Table 1

Demographic and clinic characteristics of patients

	Группа PENG (n=30)	Группа FNB (n=30)	p
Возраст, год	68,4±12,1	66,1±13,3	>0,05
Вес, кг	75,6±12,6	77,2±11,3	>0,05
Муж/жен	Муж 14/16 47%/53%	Муж 15/15 50%/50%	>0,05
ASA I/II/III	0/25/5 0%/83%/17%	0/23/7 0%/77%/23%	>0,05
Диабет	3 (10%)	2 (6,7%)	>0,05
Гипертензия	11 (37%)	10 (33%)	>0,05
Вид перелома бедренной кости	чрезвертельный (60%) шейка (40%)	чрезвертельный (70%) шейка (30%)	>0,05

Примечание: Данные представлены в виде среднего значения (M) ± стандартного отклонения (σ) или абсолютного числа и процента.

меняли внутривенно фентанил 50-100 мкг. Больным было проведено тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава или остеосинтез проксимальным феморальным стрежнем.

В периоперационном периоде регистрировали стандартные параметры гемодинамики: ЧСС (число сердечных сокращений), пульс, ЭКГ (электрокардиография), АДсис (систолическое артериальное давление) и АДдиа (диастолическое артериальное давление), АДср (среднее артериальное давление), SpO₂ (периферическая сатурация крови). Также неинвазивным методом (Монитор Тритон МПР6) регистрировались параметры центральной гемодинамики: УО (ударный объем), СВ (сердечный выброс), СИ (сердечный индекс), ОПСС (общее периферическое сопротивление сосудов).

В послеоперационном периоде пациенты находились в отделении травматологии, для обезболивания применяли: таблетки парацетамола по 500 мг 3 раза в день, метамизол натрия по 1,0 гр внутривенно 2 раза в день, кеторолак по 30 мг 2 раза в день и при необходимости "спасающая анальгезия" промедолом по 20 мг внутримышечно.

Первичной конечной точкой исследования являлась интенсивность боли по 10 балльной нумерической рейтинговой шкале (НРШ) в течении первых суток после операции. Вторичными конечными точками были: потребление опиоидных анальгетиков в первые сутки послеоперационного периода и сила передних групп мышц бедра в периоперационном периоде, угол комфортного самостоятельного сиденья пациента для выполнения нейроаксиальной анестезии, а также продолжительность действия блокады в минутах.

Интенсивность болевого синдрома оценивали через 6, 12, 24 ч после блокады по НРШ в покое и при движении оперированной конечности. Слабость передних групп мышц бедра в оперированной конечности оценивали с помощью теста разгибание колена на 90° через 6, 12, 24, 48 ч. Самостоятельное сидение пациента для выполнения спинномозговой анестезии оценивали углом комфортного сиденья 90°.

Статистический анализ данных выполнен с использованием статистического программного обеспечения SPSS. Данные представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (σ), абсолютное число, процент. Для сравнения качественных данных применяли критерии хи-квадрат Пирсона, а для количественных данных использовали t-критерий Стьюдента. Соответствие данных нормальному распределению проверяли критерием Колмогорова-Смирнова. Значение p<0,05 принимали за статистически значимое.

Результаты и их обсуждение. На исходном этапе исследования различий в показателях гемодинамики между группами не наблюдали (p>0,05). При анализе данных на этапе позиционирования в группе PENG отмечается более низкие показатели ЧСС, АДсис, АДср, ОПСС, чем в группе FNB со статистической значимой разницей (p<0,05), но между показателями АДдиа, СВ, УО, СИ в группах не удалось выявить статистически значимых различий (p>0,05) (Таблица 2).

При сравнении показателей гемодинамики (табл. 3) в интраоперационном периоде между группами статистически значимых различий не наблюдалось (p>0,05). В травматичный момент операции в обеих группах отмечались более высокие показатели. Отсутствие различий между группами на этом этапе может быть связано влиянием спинальной анестезии на гемодинамику (фармакологическая симпатэктомия) и блокированием болевого ответа на хирургический стресс.

При анализе показателей ЧСС, АДсис, АДср, ОПСС (табл. 4) на этапах послеоперационного периода в группе PENG эти данные были низкими, по сравнению с группой FNB со статистически значимой разницей (p<0,05). При дальнейшем анализе показателей АДдиа, СВ, УО, СИ между группами не удалось выявить статистически значимых различий (p>0,05).

При позиционировании пациентов для выполнения спинномозговой анестезии угол комфортного самостоятельного сиденья на 90° в группе PENG выполнили 27 пациентов, что составило 90%, а в

Показатели периферической и центральной гемодинамики на этапе позиционирования

Indicators of peripheral and central hemodynamics at the positioning stage

Показатель	Исходные данные		Во время позиционирования		После позиционирования	
	PENG	FNB	PENG	FNB	PENG	FNB
ЧСС, уд/мин	80,5±9,8	81,3±8,7	75,0±9,0 ***	80,0±8,6	74,2±10,1 ***	80,4±9,5
АДсис, мм рт.ст	145,8±11,1	140,0±10,8	125,0±12,2 ***	135,1±11,8	121,3±12,1 ***	131,4±13,2
АДдиа, мм рт.ст	85,7±10,1	84,1±9,5	80,3±10,7	85,2±9,9	80,1±9,5	83,6±9,0
АДср, мм рт.ст	105,7±7,1	102,7±7,6	95,2±7,3 ***	101,7±8,7	93,8±6,8 ***	99,5±6,3
СВ, л/мин	5,4±1,1	5,5±1,2	4,9±1,0	5,4±1,2	4,9±1,1	5,4±1,2
УО, Мл	67,0±5,5	67,5±5,2	65,0±5,1	67,4±4,9	64,0±5,9	67,0±6,1
ОПСС, Дин/сек/см ⁻⁵	1781,0±154,0	1832,0±165,0	1650,0±148,0 ***	1854,0±159,0	1622,0±142,0 ***	1815,0±139,0
СИ, л/мин/м ²	3,0±0,6	3,1±0,6	2,7±0,5	3,0±0,6	2,7±0,6	3,0±0,6

Примечание: Данные представлены в виде среднего значения (М) ± стандартного отклонения (σ), *** p<0,05 по сравнению данных между группами PENG и FNB.

Сокращения: ЧСС – число сердечных сокращений, АДсис – систолическое артериальное давление, АДдиа – диастолическое артериальное давление, АДср – среднее артериальное давление, СВ – сердечный выброс, УО – ударный объем, ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов, СИ – сердечный индекс.

Показатели периферической и центральной гемодинамики в интраоперационном периоде

Indicators of peripheral and central hemodynamics in the intraoperative period

Показатель	начало операции		травматический момент		окончание операции	
	PENG	FNB	PENG	FNB	PENG	FNB
ЧСС, уд/мин	81,3±12,5	80,2±11,7	85,4±10,4	86,2±12,4	80,6±12,6	82,3±10,3
АДсис, мм рт.ст	121,7±11,1	122,5±12,27	130,5±10,3	132,4±11,2	125,3±11,5	124,4±10,6
АДдиа, мм рт.ст	70,7±10,6	72,3±9,4	73,2±11,5	74,1±10,5	73,3±8,5	74,5±9,3
АДср, мм рт.ст	87,5±6,8	88,6±7,1	92,3±8,4	93,5±8,2	90,6±7,7	91,1±8,2
СВ, л/мин	5,0±1,3	4,9±1,2	6,1±1,3	5,9±1,4	5,1±1,3	5,3±1,2
УО, Мл	62,0±5,7	61,0±6,4	72,0±5,8	69,0±6,1	64,0±5,2	65,0±4,5
ОПСС, Дин/сек/см ⁻⁵	1325,0±135,0	1351,0±145,0	1753,0±162,0	1710,0±156,0	1523,0±144,0	1493,0±139,0
СИ, л/мин/м ²	2,8±0,7	2,7±0,6	3,4±0,6	3,3±0,7	2,8±0,6	2,9±0,5

Примечание: Данные представлены в виде среднего значения (М) ± стандартного отклонения (σ), *** p<0,05 по сравнению данных между группами PENG и FNB.

Сокращения: ЧСС – число сердечных сокращений, АДсис – систолическое артериальное давление, АДдиа – диастолическое артериальное давление, АДср – среднее артериальное давление, СВ – сердечный выброс, УО – ударный объем, ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов, СИ – сердечный индекс.

группе FNB 16 пациентов (53,3%), это было на 37% ниже, чем в группе PENG. Необходимость применения фентанила в дозе 50-100 мкг для позиционирования в связи с сильной болью, составило 10% (3 пациента) в группе PENG и 46,67% (14 пациентов) в группе FNB, что имело достоверное различие

(p<0,05), равное 36,67%. В группе PENG было легче выполнить технику спинномозговой анестезии из-за более правильного угла сидения пациента на 90°.

Исходные показатели боли в покое по НРШ до блокады были сходными между группами и соответствовало 4,5±0,5 баллам, статистически

Показатели периферической и центральной гемодинамики в послеоперационном периоде

Table 4

Indicators of peripheral and central hemodynamics in the postoperative period

Показатель	Через 6 часов		Через 12 часов		Через 24 часа	
	PENG	FNB	PENG	FNB	PENG	FNB
ЧСС, Уд/мин	79,3±8,5 ***	85,4±8,4	80,5±9,1 ***	87,1±8,7	82,5±9,5 ***	87,5±8,8
АДсис, мм рт.ст	122,4±11,1 ***	131,5±10,9	123,2±9,5 ***	135,6±9,7	125,3±11,5 ***	141,5±10,6
АДдиа, мм рт.ст	70,3±9,4	75,4±8,8	70,3±8,7	75,2±9,2	72,2±9,3	80,6±8,9
АДср., мм рт.ст	87,7±7,3 ***	94,1±7,7	87,9±8,1 ***	95,3±7,5	89,9±7,6 ***	100,9±8,2
СВ, л/мин	5,2±1,2	5,9±1,2	5,4±1,3	5,7±1,2	5,6±1,3	6,1±1,2
УО, Мл	66,0±5,7	68,0±6,1	67,0±5,6	70,0±6,8	68,0±6,5	71±7,5
ОПСС, Дин/сек/см ⁵	1524,0± 134,0***	1715,0± 144,0	1544,0± 152,0***	1755,0± 149,0	1645,0± 151,0***	1815,0± 148,0
СИ, л/мин/м ²	2,9±0,5	3,3±0,6	3,0±0,6	3,2±0,6	3,1±0,5	3,4±0,5

Примечание: Данные представлены в виде среднего значения (M) ± стандартного отклонения (σ), *** p<0,05 по сравнению данных между группами PENG и FNB.

Сокращения: ЧСС – число сердечных сокращений, АДсис – систолическое артериальное давление, АДдиа – диастолическое артериальное давление, АДср – среднее артериальное давление, СВ – сердечный выброс, УО – ударный объем, ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов, СИ – сердечный индекс.

значимых различий не было (p>0,05). У большинства пациентов отмечались умеренные боли в покое, но при движении боли усиливались. В группе PENG ощущение боли в покое по НРШ через 6, 12, 24 часа после блокады было ниже на 50%, по сравнению с группой FNB составил в среднем 1,87±1,66, 1,80±1,67, 2,13±1,57 баллов; и 3,73±1,89, 3,67±1,72, 4,03±2,24; соответственно (p<0,05) (рис. 1). В группе PENG показатели ощущения

боли при движении по НРШ в среднем составили 2,83±1,42, 2,30±1,67, 2,70±1,71 баллов, а в группе FNB 5,27±2,09, 4,07±1,98, 5,5±1,79 (p<0,05) что было выше в среднем на 52% (рис. 2). Во всех интервалах измерения ощущения боли по нумерической шкале в покое и при движении, боль была значительно низкой в группе PENG, чем в группе FNB со статистической значимой разницей, равной 50% (p<0,05).

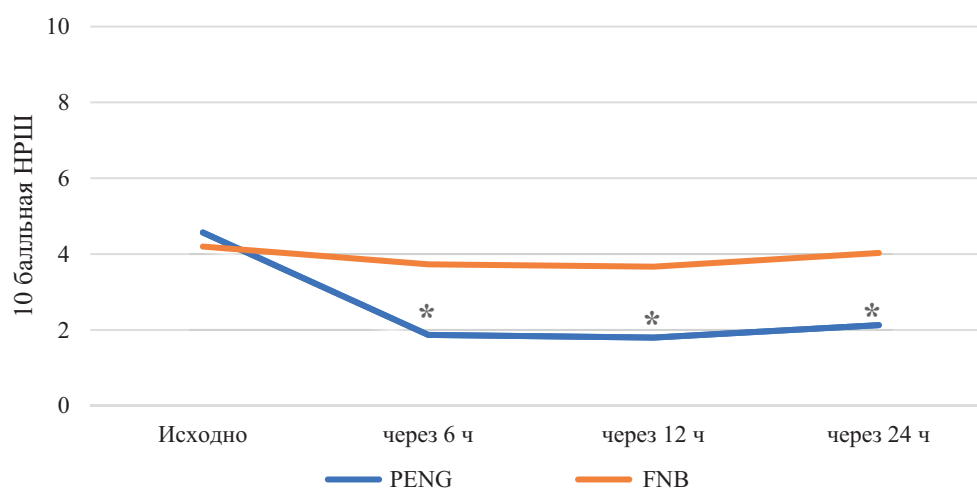


Рис. 1. Показатель ощущения боли в покое.

Fig. 1. Resting pain indicator.

Примечание: PENG – Pericapsular nerve group (перикапсулярная группа нервов), FNB – femoral nerve block (блокада бедренного нерва). НРШ – нумерическая рейтинговая шкала (Numerical rating scale). * – статистически значимое p<0,05.

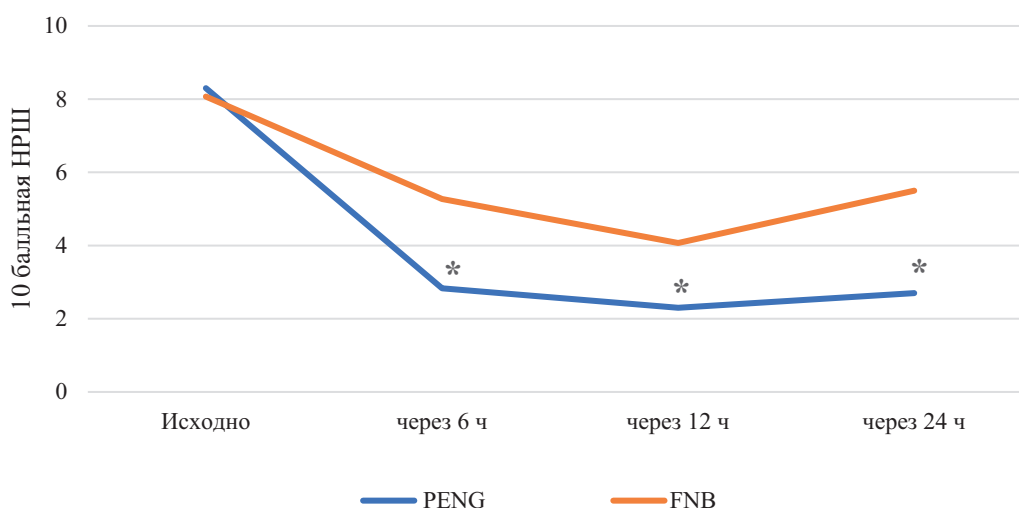


Рис. 2. Показатель ощущения боли при движении.

Fig. 2. Indicator of pain sensation during movement.

Примечание: PENG – Pericapsular nerve group (перикапсулярная группа нервов), FNB – femoral nerve block (блокада бедренного нерва). НРШ – нумерическая рейтинговая шкала (Numerical rating scale). * – статистически значимое $p < 0,05$.

При оценке слабости передних групп мышц бедра в послеоперационном периоде тест разгибания колена на 90° через 6, 12, 24, 48 ч выполнили 29 пациентов (96,7%) из группы PENG, в группе FNB ни один из пациентов не смог это выполнить. Удалось активизировать 29 (96%) и 9 (30%) пациентов PENG и FNB соответственно. Слабость передних групп мышц бедра отмечалась только у 1 пациента (3,3%) в группе PENG, а в группе FNB она отмечалась у всех 30 пациентов (100%) и исчезла через 48 ч.

Использование опиоидов в морфиновом эквиваленте в течение первых суток в группе FNB составило в среднем $10,0 \pm 3,71$ мг. В группе PENG данный показатель составил $6,04 \pm 2,03$ мг, что было достоверно ниже на 40% ($p < 0,05$). Продолжительность действия блокады в группе FNB в среднем составило $720,0 \pm 150,0$ минут, в группе PENG $1210,0 \pm 180,0$ минут, что было длительнее на 40% ($p < 0,05$).

Осложнений и побочных эффектов в виде послеоперационной тошноты и рвоты, системной токсичности местных анестетиков, инфаркта миокарда, тромбоэмболии легочной артерии, летального исхода не наблюдалось в обеих группах. По результатам нашего исследования, PENG блок в 2 раза лучше обеспечивает периоперационную анальгезию, нежели блокада бедренного нерва. На этапах позиционирования и в послеоперационном периоде показатели гемодинамики были в пределах нормы в группе PENG, что дополнительно подтверждает снижение ощущения боли. Оценка ощущения боли по НРШ была значительно ниже в группе PENG - на 50% случаев. PENG блок меньше вызывал слабость передних групп мышц бедра (на 96% случаев), это позволяло активировать в 3 раза больше пациентов в раннем послеоперационном периоде.

Позиционирование пациента проходило легче больше чем на 37% случаев в группе PENG, относительно группы FNB, что облегчало технику проведения спинномозговой анестезии с меньшей

болью в конечности. Общее потребление опиатов было ниже в группе PENG на 40%, что потенциально снижало риск осложнений, свойственных опиатам. Осложнений и побочных эффектов не наблюдалось в обеих группах, что показывает безопасность PENG блока. Время действия PENG блока на 40% продолжительнее, чем действие блокады бедренного нерва.

Выводы. При оперативных вмешательствах по поводу ППОБК, PENG блок является более предпочтительным, чем блокада бедренного нерва для периоперационного обезболивания, так как обеспечивает меньшую потребность в опиатах и меньше вызывает слабость передних групп мышц бедра, позволяет легче позиционировать пациентов и имеет более длительный эффект действия, что способствует ранней активизации пациентов. На наш взгляд, этот вид блока следует рассматривать, как блокаду выбора для периоперационного обезболивания и ранней мобилизации пациента при переломах проксимальной части бедренной кости.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование. Конфликта интересов при написании статьи нет.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int.* 1997; 7: 407–413. DOI: 10.1007/pl00004148
- Ballane G, Cauley JA, Luckey MM, Fuleihan GE. Secular trends in hip fractures worldwide: opposing trends East

- versus West. *J Bone Miner Res.* 2014; 29: 1745–1755. DOI: 10.1002/jbmr.2218
3. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence, mortality and disability associated with hip fracture. *Osteoporos Int.* 2004; 15: 897–902. DOI: 10.1007/s00198-004-1627-0
 4. Downey C, Kelly M, Quinlan JF. Changing trends in the mortality rate at 1-year post hip fracture - a systematic review. *World J Orthop.* 2019; 10: 166–175. DOI: 10.5312/wjo.v10.i3.166
 5. Kanis JA, Oden A, McCloskey EV, et al. Cooper on behalf of the IOF Working Group on Epidemiology and Quality of Life. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int.* 2012; 23: 2239–2256. DOI: 10.1007/s00198-012-1964-3
 6. Bhatia A, Hoydonks Y, Peng P, Cohen SP. Radiofrequency treatments for the relief of chronic hip pain: an evidence-based narrative review. *Reg Anesth Pain Med.* 2018; 43: 72–83. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000694
 7. Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M, et al. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003; 58: 76–81. DOI: 10.1093/gerona/58.1.m76
 8. Charous MT, Madison SJ, Suresh PJ, et al. Continuous femoral nerve blocks: Varying local anesthetic delivery method (bolus versus basal) to minimize quadriceps motor block while maintaining sensory block. *Anesthesiology.* 2011; 115: 774–781. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182124dc6
 9. Ilfeld BM, Kimberly B Duke, Michael C Donohue. The association between lower extremity continuous peripheral nerve blocks and patient falls after knee and hip arthroplasty. *Anesthesia and analgesia.* 2010; 111: 1552–1554. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181fb9507
 10. Giron-Arango L, Peng PWH, Chin KJ, et al. Pericapsular nerve group (PENG) block for hip fracture. *Reg Anesth Pain Med.* 2018; 43: 859–863. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000847

ГОЛОВНЫЕ БОЛИ ПРИ МАЛЬФОРМАЦИИ КИАРИ

САКОВЕЦ ТАТЬЯНА ГЕННАДЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-0713-9836; Scopus Author ID: 35300646500; Web of Science Researcher ID: GXV-6528-2022; канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова 49. E-mail: tsakovets@yandex.ru

БОГДАНОВ ЭНВЕР ИБРАГИМОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; Scopus Author ID: 276535; Web of Science Researcher ID: AAV-1365-2021; докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова 49. E-mail: enver_bogdanov@mail.ru

Реферат. Введение. Мальформация Киари 1 типа выявляется случайно у 0,7-1% детей и подростков среди субъектов, которым проводится магнитно-резонансная томография головного мозга и позвоночника, в 0,5% случаев у взрослого населения. Наиболее часто встречающейся патологией задней черепной ямки и сопровождающейся кашлевой головной болью, является мальформация Киари 1 типа, которая связана с мезодермальным дефектом и отсутствием соответствия размеров задней черепной ямки и невральнх структур, заполняющих ее. Согласно последней международной классификации головной боли, принятой Committee of the International Headache Society, предполагается разделение кашлевой головной боли на первичную и вторичную (симптоматическую). Первичной кашлевой головной боли присуще доброкачественное течение. Симптоматическая кашлевая головная боль выявляется при патологии костной структуры задней черепной ямки головного мозга и ее содержимого, представленной преимущественно мальформацией Киари 1 типа. **Цель:** выявление особенностей головной боли при мальформации Киари. **Материал и методы.** Для анализа литературы использовались источники из международных баз данных Web of Science, Scopus, PubMed, а также отечественной библиотечной системы eLibrary. **Результаты и их обсуждение.** Наряду с гидросирингомиелией головные боли рассматриваются как показание к нейрохирургической операции. При этом, если считать, исключительно головные боли показанием к хирургическому вмешательству, возникает вопрос генеза цефалгии поскольку головные боли при мальформации Киари могут быть ассоциированными с мигренью или другой первичной головной болью, ввиду их широкой распространенности. Кашлевые и нагрузочные головные боли являются индикатором мальформации Киари. Однако в ряде случаев мальформация Киари 1 типа, при которой регистрируется дислокация миндалин мозжечка, является не первичным явлением, а вторичным феноменом, возникающим вследствие повышения или понижения внутричерепного давления. При этом в случае вторичной дислокации миндалин мозжечка также наблюдается головная боль. В связи с этим вопрос – является ли дислокации миндалин мозжечка, сопровождающаяся головной болью, первичной или вторичной становится крайне актуальным. **Заключение.** Таким образом, мальформация Киари 1 типа сопровождается головной болью различной локализации, которую иногда сложно дифференцировать от первичных головных болей, что требует проведения обязательной нейровизуализации, а также тщательной дифференциальной диагностики в практике невролога.

Ключевые слова: мальформация Киари, клинические проявления, лечение.

Для ссылки: Саковец Т.Г., Богданов Э.И. Головные боли при мальформации Киари // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 6. – С.78–83. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).78-83.

HEADACHES IN CHIARI MALFORMATION

SAKOVETS TATYANA G., ORCID ID: 0000-0002-0713-9836; Scopus Author ID: 35300646500; Web of Science Researcher ID: GXV-6528-2022; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Neurology, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. E-mail: tsakovets@yandex.ru

BOGDANOV ENVER I., ORCID ID: 0000-0003-1050-9081. Scopus Author ID: 276535; Web of Science Researcher ID: AAV-1365-2021; Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Neurology, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. E-mail: enver_bogdanov@mail.ru

Abstract. Introduction. Chiari malformation type 1 is found incidentally in 0.7-1% of children and adolescents undergoing magnetic resonance imaging of the brain and spine, and in 0.5% of cases in the adult population. The most common posterior fossa condition associated with cough headaches is Chiari malformation type 1. This condition results from a mesodermal defect, leading to a disparity between the sizes of the posterior cranial fossa and the neural structures it contains. According to the latest international classification of headaches, established by the Committee of the International Headache Society, cough headaches are categorized into primary and secondary (symptomatic) types. Primary cough headaches typically have a benign course. In contrast, symptomatic cough headaches are associated with pathological changes in the bone structure of the posterior cranial fossa and its contents, particularly seen in Chiari malformation type 1. **Aim:** To identify the characteristics of headaches in Chiari malformation. **Materials and Methods.** Literature analysis was conducted using international databases, such as Web of Science, Scopus, and PubMed, as well as the domestic library system eLibrary. **Results and Discussion.** Headaches, along with hydrosyringomyelia, are considered an indication for neurosurgical intervention. However, if we look at headaches as the sole reason for

surgery, we must consider their origin. In cases of Chiari malformation, headaches may be linked to migraine or other primary headache types due to their common occurrence. Cough and stress headaches are specific indicators of Chiari malformation. In some instances, Chiari malformation type 1 characterized by dislocation of the cerebellar tonsils, may be a secondary phenomenon resulting from fluctuations in intracranial pressure. This condition can also cause headaches that stem from the secondary dislocation of the cerebellar tonsils. Consequently, the question of whether the dislocation of the cerebellar tonsils, accompanied by headaches, is primary or secondary is particularly relevant.

Conclusions. Chiari malformation type 1 is associated with headaches of various types, which can sometimes be challenging for distinguishing them from primary headaches. This necessitates mandatory neuroimaging and careful differential diagnosis by neurologists.

Keywords: chiari malformation, clinical manifestations, treatment.

For reference: Sakovets TG, Bogdanov EI. Headaches in Chiari malformation. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (6): 78-83. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).78-83.

Наряду с гидросирингомиелией, головные боли рассматриваются как показание к нейрохирургической операции. При этом, если считать, исключительно головные боли показанием к хирургическому вмешательству, возникает вопрос генеза цефалгии поскольку краниалгии при мальформации Киари (МК) могут являться широко распространенными первичными головными болями. Головные боли, возникающие при кашле и/или физических нагрузках, являются часто индикатором МК. Однако, в ряде случаев мальформация Киари 1 типа (МК-1), при которой регистрируется дислокация миндалин мозжечка, является не первичным явлением, а вторичным феноменом, возникающим вследствие повышения или понижения внутричерепного давления. При этом в случае вторичной дислокации миндалин мозжечка (ДММ) также наблюдается головная боль. В связи с этим, вопрос, является ли ДММ, сопровождающаяся головной болью, первичной или вторичной становится крайне актуальным.

Подразделение кашлевой головной боли на первичную и вторичную (симптоматическую) предлагается в последней международной классификации головной боли. Первичная кашлевой головной боли присуще доброкачественное течение [1]. Симптоматическая кашлевая головная боль выявляется при патологии костной структуры задней черепной ямки головного мозга (ЗЧЯ) и ее содержимого. Широкое применение нейровизуализационных методов позволило выявить причину кашлевой головной боли у 1/5 пациентов, чаще всего к ней относились структурные изменения черепа и головного мозга, в частности МК-1. Некоторые авторы считают, что в 50% случаев кашлевая головная боль вызывается МК-1 [2]. К основным вариантам головной боли, провоцируемой приемами Вальсальвы относятся кашлевая боль, головная боль при физическом напряжении, головная боль, связанная с сексуальной активностью [3,4]. Первичная кашлевая головная боль наблюдается в возрасте старше 50 лет, для нее не характерна окципитальная локализация, длительность головной боли составляет секунды. Первичная кашлевая головная боль купируется приемом индометацина, люмбальной пункцией с удалением части спинно-мозговой жидкости (СМЖ) [1]. Симптоматическая кашлевая головная боль возникает в первые декады жизни, локализуется в окципитальной области, ее продолжительность составляет минуты и более. Указанная головная боль не купируется приемом индометацина. В этих

случаях облигатным является назначение магнитно-резонансной томографии (МРТ) для выявления аномалии краниовертебрального перехода (КВП). У женщин старше 40 лет регистрируется первичная боль при физическом напряжении и сексуальной активности, при этом ее продолжительность, как правило, составляет более 24 часов. Таким пациентам необходимо проведение нейровизуализации, включая магнитно-резонансную ангиографию или мультиспиральную компьютерную томографию ангиографию для исключения опухоли или субарахноидального кровоизлияния [4].

МК-1 выявляется случайно у 0,7-1% детей и подростков среди субъектов, которым проводится МРТ головного мозга и позвоночника [5], в 0,5% случаев у взрослого населения. Наиболее часто встречающейся патологией ЗЧЯ является МК-1, которая связана с мезодермальным дефектом и отсутствием соответствия размеров ЗЧЯ и невралных структур, заполняющих ее. Возникновение МК-1 определяется истечением СМЖ через открытый дефект нервной трубки. Таким образом, возникает снижение внутричерепного давления, сброс ликвора через центральный канал, что обуславливает уменьшение количества СМЖ в желудочковой системе вследствие нарушения ее возврата, возникает несоответствие размеров ЗЧЯ и невралных структур [6] с ДММ, деформацией продолговатого мозга, сдавлением четвертого желудочка [6,7,8].

При МК-1 предполагается опущение миндалин мозжечка не менее 5 мм. Эктопия миндалин размером от 3 до 5 мм часто оценивают, как «пограничные случаи» с учетом сужения четвертого желудочка у ряда больных [9,10]. Эта «серая зона» в классификации эктопии миндалин мозжечка требует дополнительного изучения клинических симптомов и картины нейровизуализации для выявления клинико-лабораторных ассоциаций. Полемика относительно значимости МК-1 ведется уже более 40 лет [11,12]. Недавние исследования, направленные на определение значимости клинических симптомов при случайной находке ДММ, наблюдаемой на МРТ, обнаружили сходство в основных клинических симптомах [13-20].

Чаще всего МК-1 выявляется случайно при проведении МРТ, головная боль остается наиболее частой жалобой при МК-1 [21-23]. Некоторые авторы полагают, что цефалгии сложно связать с небольшой ДММ (менее 5 мм), из-за различных характеристик головных болей и отсутствия определенной их локализации [13].

МК-1 имеет различные проявления, наиболее частым симптомом является головная боль. Распространенность первичных головных болей у пациентов с аномалией МК-1 сходна с таковой в общей популяции в целом. Характерный для МК-1 тип затылочной головной боли чаще возникает у пациентов с ДММ [24]. Часто описывается субокципитально-окципитальная головная боль различной степени тяжести, определенно связанная с МК-1, усугубляемая приемом Вальсальвы, физическим усилием, кашлем, изменением позы, смехом, плачем, чиханием, напряжением или сексуальным возбуждением [16,25]. Преобладающей жалобой, как указывают большинство исследователей, является головная боль в затылочной области [16], часто односторонняя, иногда с иррадиацией боли в лобно-височную зону. Головная боль в ряде случаев отмечается с двух сторон, носит диффузный характер, цефалгия может усиливаться при движении в шейном отделе позвоночника. Иногда наблюдаются боли в области шеи при сгибании, кашле, болезненность при пальпации паравerteбральных мышц. При незначительной ДММ боль локализуется в шейном отделе позвоночника, плечевой области. Сообщается также о тупой, пульсирующей, разрывающей, реже стреляющей цефалгии. Цервикогенная головная боль может напоминать головную боль при МК-1.

Считается рядом авторов, что головные боли как лобные, так и диффузные редко ассоциируются со значительной ДММ и нарушением ликвородинамики, которая верифицируется при проведении фазово-контрастной МРТ области КВП, в отличие от краниалгий в затылочной области, наблюдающихся при обструкции ликворопроводящих путей [26].

При МК-1 головная боль имеет тенденцию к усилению при прессорном воздействии в окципитальной/субокципитальной области с иррадиацией в верхнетеменную, ретроорбитальную зону и шею, которая усиливается при повышении внутричерепного давления [26-30]. Головная боль в затылочной области может возникать приступообразно, характерна продолжительность менее 5 минут. Цефалгия может продолжаться также более длительный период времени: от нескольких часов до суток. Часто отмечается кратковременная головная боль, которую сложно отличить от цервикогенных головных болей или более продолжительных головных болей, соответствующих по критериям International Headache Society первичным головным болям [16]. Оценка и лечение головной боли, связанной с МК-1 затруднены, поскольку боль в затылочной и/или субокципитальной области, том числе и цефалгия, провоцирующаяся кашлем, может сочетаться с мигренью и/или головной болью напряжения. Головная боль в затылочной области иногда купируется в случаях приема традиционных симптоматических лекарственных агентов, но они не всегда эффективны [16].

У пациентов с МК-1 наряду с головными болями может наблюдаться поражение бульбарной группы черепных нервов, сколиоз, сенсорные нарушения или слабость [31, 32], те же самые клинические симптомы могут наблюдаться при эктопии миндалин

менее 3 мм [33]. У некоторых пациентов наблюдается невралгия тройничного [34] или языкоглоточного нервов [35].

Таким образом, пациентами описываются головные боли, связанные с МК-1, как кратковременные приступы «кашлевой головной боли» продолжительностью менее 5 мин. Патофизиология кашлевой головной боли связана с повышением внутричерепного давления, вызванном кашлем; что связано с увеличением внутригрудного и внутрибрюшного давления, что в последствии приводит к повышению центрального венозного давления [36]. У пациентов с мальформацией Киари 1-го типа это, по-видимому, вызвано ДММ [27,37,38].

Исходя из вышеизложенного можно заключить, что головные боли чаще всего имеют локализацию в окципитальной, субокципитальной, окципитально-субокципитальной области, иррадиируют в лобную, височную, ретроорбитальную область, сопровождаются болями в шейном отделе позвоночника, длятся менее 5 минут, но могут продолжаться сутки. Редко головные боли имеют пульсирующий, тупой, стреляющий, диффузный характер, локализуются в лобной области.

Фазово-контрастная МРТ при МК-1 демонстрирует наличие потока СМЖ в виде пульсирующего нисходящего потока с движением миндалин, что приводит к дальнейшей окклюзии ограниченного субарахноидального пространства на уровне большого затылочного отверстия БЗО у этих пациентов [31,39-40]. Снижение количества и скорости движения СМЖ внутри этого пространства в сочетании с нормальным потоком в супратенториальном пространстве и области позвоночника обуславливает возникновение градиента давления, который нарушает способность типичной системы с открытым потоком к гашению воздействия венозного давления и СМЖ. При анализе циркулирующего ликвора в области незначительно ниже БЗО, у пациентов с МК-1 наблюдалась значительно более короткая систола ликвора и более длинная диастола.

Патологическая подвижность клиновидно-решетчатого и клиноводно-затылочного синхондрозов, связанная с родовой травмой, на фоне пульсации различных структур головного мозга может обуславливать возникновение МК [41]. Такая картина морфологии основания черепа наблюдается в семейных случаях симптоматических вариантов МК-1 [42] при семейной гипофосфатемии, рахите [43]. Указывается на бессимптомное [44] и манифестное [32] течение МК.

Прием Вальсальвы и изменения позы вызывают увеличение диссоциации градиента потока СМЖ с преходящим повышением внутричерепного давления, что сопровождается различной симптоматикой по выраженности и продолжительности [6]. Аналогичным образом происходит образование полости внутри спинного мозга. Предполагается, что это результат динамической обструкции с нарушением тока спинномозговой жидкости в БЗО, при этом в спинальном субарахноидальном пространстве наблюдаются избыточные систолические пульсовые волны [45]. В результате волны жидкости проникают

в центральный спинномозговой канал через периваскулярные и интерстициальные пространства, что вызывает расширение канала и развитие гидросирингомиелии [38]. Важно учитывать, что могут инициировать ноцицептивную перцепцию в зоне ЗЧЯ с сенсбилизацией в медуллярных и верхнешейных путях болевой чувствительности ритмичные колебания диссоциации градиента краниального и спинального давления, вызывая кратковременные головные боли при физической нагрузке и способствуя формированию ДММ [6, 23].

Имеются доказательства механической связи между твердой мозговой оболочкой в области затылочной кости, первым шейным позвонком и малой задней прямой мышцей головы через соединительнотканые мостики [46]. Указанные анатомические структуры иннервируются верхне-шейными нервами и поражение этих нервных волокон вызывает активацию ноцицепторов и возникновение отраженной боли от миофасциальных триггерных точек в зоне структур, иннервируемых указанными нервами.

Гипоплазия ЗЧЯ может определять возникновение патологических взаимодействий между этой анатомической структурой и лоцирующей рядом с ней зоной кровоснабжения с кровеносными сосудами, что обуславливает стимуляцию болевых нервных волокон на шейном уровне и/или уровне ЦНС [47].

Предложен ряд критериев, согласно которым подтверждается МК-1 [3]. К ним относится окципитальная и/или субокципитальная цефалгия, провоцирующаяся кашлем и/или пробой Вальсальвы, наблюдающаяся до нескольких суток. Важно отметить, что головная боль проходит в течение 3 месяцев после успешного хирургического лечения мальформации Киари.

При обследовании больных с головными болями при МК-1 тест Вальсальвы может быть ложноположительным [48,49], что усложняет дифференциальную диагностику.

В случае нейрохирургического лечения МК-1 положительные результаты регистрировались в 85% случаев не характерных для МК цефалгий и 93% случаев типичных головных болей при корректной оценке показаний к операции [49]. По данным литературы, наблюдается слабая корреляция между клиническим симптомокомплексом и радиологической степенью ДММ. Вследствие этого сложно выявлять корреляции между радиологическими находками и различными вариантами головной боли [50,51]. Некоторые авторы считают, что выраженность клинических симптомов, наблюдаемых при ДММ, часто связаны со степенью деформации ЗЧЯ [6]. Считается, что головные боли, ассоциированные с МК-1, не характерные для этой аномалии развития, будут нивелироваться после декомпрессии БЗО [52].

Если рассматривать возможный дифференциальный диагноз при наличии головной боли у детей, то иногда сложно исключить симптоматическое происхождение краниалгий и в этих случаях МК-1 может являться значимой скрытой причиной возникновения головной боли [53-54]. У детей, как и у взрослых, в 80% случаев головные боли, ассоции-

рованные с МК-1 регрессируют в долгосрочном периоде времени после декомпрессии БЗО. Пластика твердой мозговой оболочки способствует регрессу головной боли при декомпрессии БЗО как у детей [54], так и у взрослых.

Таким образом, МК-1 сопровождается головной болью различной локализации, которые иногда сложно дифференцировать от первичных головных болей, что требует проведения облигатной нейровизуализации, а также тщательной дифференциальной диагностики в практике невролога.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорара за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kesserwani H. Primary cough headache disorder responds to low volume therapeutic lumbar puncture: a case report with a side note on therapeutics and cranio-spinal dissociation Cureus. 2020; 12 (9): 10262. DOI: 10.7759/cureus.10262
2. Bates JE, Augustine BS. Pearls Oysters: Cough headache secondary to Chiari malformation type I. American Academy of Neurology. 2014; 83 (16): 149–151. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000889
3. Lane RM, Davies PTG. Modified Valsalva test differentiates primary from secondary cough headache. The Journal of Headache and Pain. 2013; 1: 14–31. DOI: 10.1186/1129-2377-14-31
4. Alvarez R, Ramón C, Pascual J. Clues in the differential diagnosis of primary vs secondary cough, exercise, and sexual headaches. Headache. 2014; 54 (9): 1560–1562. DOI: 10.1111/head.12449
5. Abu-Arafeh I, Campbell E. Headache, Chiari malformation type1 and treatment options. Arch Dis Child. 2017; 102 (3): 210–211. DOI: 10.1136/archdischild-2016-312137
6. Arnett BC. Tonsillar ectopia and headaches. Neurol Clin N Am. 2004; 22: 229–236. DOI: 10.1016/S0733-8619(03)00101-4
7. McLone DG, Knepper PA. The cause of Chiari II malformation: a unified theory. Pediatr Neurosci. 1989; 15(1): 1–12. DOI: 10.1159/000120432
8. Mancarella C, Delfini R, Landi A. Chiari malformations. New trends in craniovertebral junction. Acta Neuroch Suppl. 2019; 125: 89–95. DOI: 10.1007/978-3-319-62515-7_13
9. Сурженко И.Л., Менделевич Е.Г. Клинические проявления эктопии миндалин мозжечка малой степени // Практическая медицина. – 2007. – Т3, №22. – С. 25–26. [Surzhenko IL, Mendelevich EG. Klinicheskie poyavleniya ektopii mindalin mozzhechka maloj stepeni. [Clinical appearance of low-grade ectopia of the cerebellar tonsils]. Prakticheskaya medicina [Practical Medicine]. 2007; 3 (22): 25–26. (In Russ.)].
10. Bogdanov EI., Faizutdinova AT, Heiss JD. The small posterior cranial fossa syndrome and Chiari malformation Type 0. J Clin Med. 2022; 11: 5472. DOI: 10.3390/jcm11185472
11. Bloch S, Van Rensburg MJ, Danziger J. The Arnold-Chiari malformation. Clin Radiol 1974; 25: 335–341. DOI: 10.1016/s0009-9260(74)80162-5

12. Baker H. Myelographic examination of the posterior fossa with positive contrast medium. *Radiology*. 1963; 81: 791–801.
13. Arnett BA, Huckman MA, Moore CM. Comparison of presenting symptoms and neurological signs in incidental tonsillar ectopia. *Neurology*. 2002; 58 (3): 119.
14. Furuya K, Sano K, Segawa H, et al. Symptomatic tonsillar ectopia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64: 221–226. DOI: 10.1136/jnnp.64.2.221
15. Paul KS, Strang FA, Dutton J. Arnold–Chiari malformation. *J Neurosurg*. 1983; 58: 183–187. DOI: 10.3171/jns.1983.58.2.0183
16. Pascual J, Oterio A, Berciano J. Headache in Type I Chiari malformation. *Neurology*. 1992; 42: 1519–1521. DOI: 10.1212/wnl.42.8.1519
17. Ishikawa M, Kikuchi H, Fujisawa I, et al. Tonsillar herniation on magnetic resonance imaging. *Neurosurgery*. 1988; 22: 77–81. DOI: 10.1227/00006123-198801010-00012
18. Meadows J, Kraut M, Guarnieri M, et al. Asymptomatic Chiari type I malformations identified on magnetic resonance imaging. *J Neurosurg*. 2000; 92: 920–926. DOI: 10.3171/jns.2000.92.6.0920
19. Менделевич Е.Г., Дунин Д.Н. Нейровизуализационные и неврологические характеристики мальформации Киари I у больных с клиническими и субклиническими координаторными нарушениями // Практическая медицина. – 2013. – Т.1, №1–2. – С.62–67. [Mendelevich EG, Dunin DN. Nevrovizualizacionnye i nevrologicheskie harakteristiki mal'formacii Kiari I u bol'nyh s klinicheskimi i subklinicheskimi koordinatornymi narusheniyami [Neuroimaging and neurological characteristics of Chiari I malformation in patients with clinical and subclinical coordination disorders]. *Prakticheskaya medicina [Practical Medicine]*. 2013; 1 (1–2): 62–67. (In Russ.)].
20. Stevens JM, Serva WAD, Kendall BE, et al. Chiari malformation in adults: relation of morphological aspects to clinical features and operative outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993; 56: 1072–1077. DOI: 10.1136/jnnp.56.10.1072
21. Dure LS, Percy AK, Cheek WR, et al. Chiari type I malformation in children. *J Pediatrics*. 1989; 115 (4): 573–576. DOI: 10.1016/s0022-3476(89)80283-5
22. Park JK, Gleason PL, Madsen JR, et al. Presentation and management of Chiari I malformation in children. *Pediatr Neurosurg*. 1997; 26 (4): 190–196. DOI: 10.1159/000121190
23. Schwedt TJ, Guo Y, Rothner AD. “Benign” imaging abnormalities in children and adolescents with headache. *Headache*. 2006; 46: 387–398. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2006.00371.x
24. Kesler R, Mendizabal JE. Headache in Chiari malformation: a distinct clinical entity? *J Am Osteopath Assoc*. 1999; 99 (3): 153–156. DOI: 10.7556/jaoa.1999.99.3.153
25. Riveira C, Pascual J. Is Chiari type I malformation a reason for chronic daily headache? *Current pain and headache reports*. 2007; 11: 53–55. DOI: 10.1007/s11916-007-0022-x
26. Stovner LJ. Headache associated with the Chiari type I malformation. *Headache*. 1993; 33 (4): 175–181. DOI: 10.1111/j.1526-4610.1993.hed33040175.x
27. McGirt MJ, Nimjee SM, Floyd J, et al. Correlation of cerebrospinal fluid flow dynamics and headache in Chiari I malformation. *Neurosurgery*. 2005; 56: 716–721. DOI: 10.1227/01.NEU.0000156203.20659.14
28. Kesler R, Mendizabal JE. Headache in Chiari malformation: A distinct clinical entity? *J Am Osteopath Assoc*. 1999; 99 (3): 153–156. DOI: 10.7556/jaoa.1999.99.3.153
29. Sansur CA, Heiss JD, DeVroom HL, et al. Pathophysiology of headache associated with cough in patients with Chiari I malformation. *J Neurosurg*. 2003; 98 (3): 453–458. DOI: 10.3171/jns.2003.98.3.0453
30. Schwedt TJ, Guo Y, Rothner AD. “Benign” imaging abnormalities in children and adolescents with headache. *Headache*. 2006; 46: 387–398. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2006.00371.x
31. Greenlee JD, Donovan KA, Hasan DM, et al. Chiari I malformation in the very young child: The spectrum of presentations and experience in 31 children under age 6 years. *Pediatrics*. 2002; 110 (6): 1212–1219. DOI: 10.1542/peds.110.6.1212
32. Milhorat TH, Chou MW, Trinidad EM, Kula RW, Mandell M, Wolpert C, et al. Chiari I malformation redefined: Clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients [see comment]. *Neurosurgery*. 1999; 44(5):1005–1017. DOI: 10.1097/00006123-199905000-00042.
33. Furuya K, Sano K, Segawa H, et al. Symptomatic tonsillar ectopia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64: 221–226. DOI: 10.1097/00006123-199905000-00042
34. Storrs TJ, Roberts CI. Adult Chiari malformation with headache and trigeminal dysesthesia. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod*. 1996; 82: 284–287. DOI: 10.1016/s1079-2104(96)80353-2
35. Atkinson JLD, Kokmen E, Miller GM. Evidence of posterior fossa hypoplasia in the familial variant of adult Chiari I malformation: case report. *Neurosurgery* 1998; 42: 401–403. DOI: 10.1097/00006123-199802000-00129
36. Cordenier A, De Hertogh W, De Keyser J, et al. Headache associated with cough: a review. *J Headache Pain*. 2013; 14: 42. DOI: 10.1186/1129-2377-14-42
37. Williams B. Cough headache due to craniospinal pressure dissociation. *Arch Neurol*. 1980; 37(4): 226–230. DOI: 10.1001/archneur.1980.00500530064010
38. Marcella C, Valentini LG, Vetrano I, et al. Chiari malformation type 1-related headache: the importance of a multidisciplinary study. *Neurol Sci*. 2017; 38 (1): 91–93. DOI: 10.1007/s10072-017-2915-8
39. Pujol J, Roig C, Capdevila A, et al. Motion of the cerebellar tonsils in Chiari type I malformation studied by cine phase-contrast MRI. *Neurology*. 1995; 45: 1746–1753. DOI: 10.1212/wnl.45.9.1746
40. Bhadelia RAE, Frederick S, Patz P, et al. Cough-associated headache in patients with Chiari I malformation: CSF flow analysis by means of cine phase-contrast MR imaging. *AJNR*. *Am J Neuroradiol*. 2011; 32(4): 739–742. DOI: 10.3174/ajnr.A2369
41. Луцик, А.А., Раткин И.К., Никитин М.Н. Краниовертебральные повреждения и заболевания. – Новосибирск: «Издатель», 1998. – С.337–412. [Lucik AA, Ratkin IK, Nikitin MN. Kraniovertebral'nye povrezhdeniya i zabolovaniya [Craniovertebral injuries and diseases]. Novosibirsk: «Izdatel'» [Novosibirsk: “Publisher”]. 1998; 337–412.
42. Dobkin BH. The adult Chiari malformation. *Bull Los Angeles Neurol Soc*. 1977; 42: 23–27. DOI: 10.3171/foc.2001.11.1.2
43. Caldemeyer KS, Boaz JC, Wappner RS, et al. Chiari I malformation: association with hypophosphatemic rickets and MR imaging appearance. *Radiology*. 1995; 195: 733–738. DOI: 10.1148/radiology.195.3.7754003
44. Meadows J, Kraut M, Guarnieri M, et al. Asymptomatic Chiari type I malformations identified on magnetic resonance imaging. *J Neurosurg*. 2000; 92: 920–926. DOI: 10.3171/jns.2000.92.6.0920
45. Oldfield EH, Muraszko K, Shawker TH, et al. Pathophysiology of syringomyelia associated with Chiari I malformation of the cerebellar tonsils. *J Neurosurg*. 1994; 80: 3–15. DOI: 10.3171/jns.1994.80.1.0003

46. Alix ME, Bates DK. A proposed etiology of cervicogenic headache: the neurophysiologic basis and anatomic relationship between the dura mater and the rectus posterior capitis minor muscle. *J Manipulative Physiol Ther.* 1999; 22: 534–539. DOI: 10.1016/S0161-4754(99)70006-0
47. Angus-Leppan H, Lambert GA, Boers P, et al. The cervical spinal cord is a relay center for the central nervous system processing of input from the cranial vasculature. *Cephalalgia.* 1989; 9 (10): 137–138.
48. Cordenier A, De Hertogh W, De Keyser Jacques, et al. Headache associated with cough: a review Ann Cordenier. *The Journal of Headache and Pain.* 2013; 14 (1): 42. DOI: 10.1186/1129-2377-14-42
49. Beretta E, Vetrano IG, Curone M, et al. Chiari malformation-related headache: outcome after surgical treatment. *Neurol Sci.* 2017; 38 (1): 95–98. DOI 10.1007/s10072-017-2950-5
50. Raza-Knight S, Mankad K, Prabhakar P, al. Headache outcomes in children undergoing foramen magnum decompression for Chiari I malformation. *Arch Dis Child.* 2017; 102 (3): 238–243. DOI: 10.1136/archdischild-2016-310662
51. Taylor F, Larkins M. Headache and Chiari I malformation: clinical presentation, diagnosis, and controversies in management. *Curr Pain Headache Rep.* 2002; 6: 331–337. DOI: 10.1007/s11916-002-0056-z
52. Lewis DW, Middlebrook MT, Mehallick L, et al. Pediatric headaches: what the children want? *Headache.* 1996, 36: 224–230. DOI: 10.1046/j.1526-4610.1996.3604224.x
53. Grazzi L, Usai S. Headache and Chiari malformation in young age: clinical aspects and differential diagnosis. *Neurol Sci.* 2011; 32 (3): 299–301. DOI: 10.1007/s10072-011-0696-z
54. Bear JJ, Gelfand AA, Goadsby PJ, et al. Occipital headaches and neuroimaging in children *Neurology.* 2017; 89(5): 469–474. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004186

КОМОРБИДНОСТЬ КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТОВ

САХАБЕТДИНОВА КАМИЛЯ НАИЛЕВНА, ORCID ID: 0009-0004-7109-4275; студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49. Тел.: +7 (917) 927-01-19. E-mail: kamilya.erm@mail.ru

САХАБЕТДИНОВ БУЛАТ АЙРАТОВИЧ, ORCID: 0000-0003-4867-3194; ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49. Тел.: +7 (937) 578-35-98. E-mail: b.sahabet@gmail.com

АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; докт. мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49; зам. начальника по науке клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по Республике Татарстан, 420059, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, 132. Тел.: +7 (843) 291-26-76. E-mail: amirovnb@mail.ru

Реферат. Введение. Язвенная болезнь представляет собой хроническое рецидивирующее мультифакторное заболевание, которое протекает с чередованием периодов обострения и ремиссии и проявляется язвенными дефектами слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, в основе которого лежит дисбаланс факторов агрессии и факторов защиты с преобладанием первых. Особый интерес представляет сравнительная характеристика язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов старческой и пожилой возрастных групп ввиду патогенетических особенностей и своеобразия клинической картины. **Цель исследования** – обобщение актуальных данных о влиянии сопутствующей патологии на течение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов пожилого и старческого возрастов. **Материал и методы.** Проведен обзор актуальных публикаций за период с 2014 по 2024 год, опубликованных в базах данных eLibrary, Scopus, Pubmed и поисковых системах Google Scholar, посвященных этиопатогенетическим вариантам язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и коморбидности с различными заболеваниями у пациентов пожилого и старческого возрастов. **Результаты и их обсуждение.** Рост количества пациентов с язвенной болезнью среди пациентов пожилой и старческой возрастной группы обусловлен общемировым демографическим старением населения, который приводит к росту количества пациентов с множественными хроническими заболеваниями. В большинстве случаев у пациентов пожилой и старческой возрастной группы язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки не является свидетельством самостоятельной нозологической формы, известной как язвенная болезнь. Среди таких пациентов язвенная болезнь представляет собой мультифакторное заболевание полиэтиологического генеза с множеством этиопатогенетических вариантов, включающих различные изменения на фоне сердечно-сосудистых заболеваний, таких как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность; эндокринных патологий, а также сопутствующую язвенную болезнь при хронических заболеваниях легких, почек и метаболических нарушений в результате перенесенной новой коронавирусной инфекции. Особый интерес представляют так называемые лекарственные язвы, которые связаны с терапией хронического или острого заболевания, и оказываютное ультрагенное действие на желудок и двенадцатиперстную кишку. **Выводы.** Учитывая полученные данные об этиопатогенетических вариантах язвенной болезни, была поставлена задача провести изучение распространенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки среди пациентов пожилого и старческого возрастов, имеющих хронические заболевания. Своевременное выявление коморбидного характера течения заболевания позволит добиться лучших результатов в терапии и улучшить прогноз пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: коморбидность, язвенная болезнь желудка, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, пожилой возраст, старческий возраст.

Для ссылки: Сахabetдинова К.Н., Сахabetдинов Б.А., Амиров Н.Б. Коморбидность как фактор развития гастродуоденальных язв у пациентов пожилого и старческого возрастов // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 6. – С. 84–96. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).84-96.

COMORBIDITY AS A FACTOR OF GASTRODUODENAL ULCER DEVELOPMENT IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS

SAKHABETDINOVA KAMILIA N., ORCID ID: 0009-0004-7109-4275; 5th-year student at the Faculty of General Medicine, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7 (917) 927-01-19. E-mail: kamilya.erm@mail.ru

SAKHABETDINOV BULAT A., ORCID: 0000-0003-4867-3194; Assistant Professor at the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Russia, Kazan, Russia. Tel.: +7 (937) 578-35-98. E-mail: b.sahabet@gmail.com

AMIROV NAIL B., ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; Dr. sc. med., Professor at the Department of Outpatient Medicine and General Medical Practice, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia, Deputy Chief Physician for Research, Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation in the Republic of Tatarstan, 132 Orenburg Route str., 420059 Kazan, Russia. Tel.: +7 (843) 291-26-76. E-mail: namirov@mail.ru

Abstract. Introduction. Peptic ulcer disease is a chronic recurrent multifactorial disease that takes its course with alternating exacerbations and remissions and is manifested by ulcerative defects in the mucous membrane of the stomach and duodenum, which is based on an imbalance of aggressive and protective factors with a predominance of

the former ones. Of particular interest is the comparative characteristics of gastric and duodenal ulcers in the patients of senile and elderly age groups due to their pathogenetic features and singularity of their clinical picture. **Aim.** The aim of the study was to summarize current data on the impact of comorbid pathology on the course of gastric and duodenal ulcers in elderly and senile patients. **Materials and Methods.** Current studies were reviewed, published in the eLibrary, Scopus, and PubMed databases in 2014–2024 and appearing in Google Scholar, dealing with the etiopathogenetic variants of gastric and duodenal ulcers and comorbidity with various diseases in elderly and senile patients. **Results and Discussion.** The increase in numbers of patients with peptic ulcer disease among those in the elderly and senile age groups takes place due to the global demographic aging of the population, which leads to an increase in numbers of patients with multiple chronic diseases. In most cases, in elderly and senile patients, peptic ulcers of the stomach and duodenum are not any evidence of a distinct disease entity known as peptic ulcer disease. Among such patients, peptic ulcer is a multifactorial disease of polyetiological origin with many etiopathogenetic variants, including various changes associated with cardiovascular diseases, such as atherosclerosis, coronary heart disease, and chronic heart failure; endocrine pathologies; and concomitant peptic ulcers in the chronic diseases of lungs or kidneys and post-coronavirus metabolic disorders. Of particular interest are the so-called drug-induced ulcers associated with the treatment of a chronic or acute disease and providing an ulcerogenic effect on the stomach and duodenum. **Conclusions.** Taking into account the data obtained on the etiopathogenetic variants of peptic ulcer disease, the task was set to study the prevalence of gastric and duodenal ulcers among elderly and senile patients with chronic diseases. Timely identification of the comorbid nature of the disease will allow achieving better results in therapy and improve the prognosis of patients with gastric and duodenal ulcers.

Keywords: comorbidity, gastric ulcer, duodenal ulcer, elderly, senile patients.

For reference: Sakhabetdinova KN, Sakhabetdinov BA, Amirov NB. Comorbidity as a factor of gastroduodenal ulcer development in elderly and senile patients. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (6): 84-96. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).84-96.

Введение. Язвенная болезнь (ЯБ) представляет собой хроническое рецидивирующее мультифакторное заболевание, которое протекает с чередованием периодов обострения и ремиссии и проявляется язвенными дефектами слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), в основе которого лежит дисбаланс факторов агрессии и факторов защиты с преобладанием первых [1, 2]. В современной отечественной и зарубежной литературе к факторам защиты относятся: активная клеточная регенерация и достаточный местный кровоток слизистой оболочки желудка и ДПК, продукция слизи, силовых кислот и муцина, продукция ионов бикарбоната поджелудочной железой и антродуоденальный кислотный тормоз. В свою очередь, к факторам агрессии относятся: кислотнопептический фактор, увеличение массы обкладочных клеток желудка, гиперпродукция гастрина, гастродуоденальная дисмоторика, повышение выработки пепсиногена и пепсина, литическое действие желчных кислот, травматизация. [1–4].

Отдельный интерес как этиологический фактор развития язвенной болезни представляет бактерия *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), которая была открыта в 1983 г. австралийскими учеными Barry Marshall и Robin Warren [5, 6, 7]. До открытия Уорреном и Маршаллом считалось, что среда желудка стерильна из-за ее высокой кислотности. Стремясь к успешной колонизации в таких неблагоприятных условиях, бактерия использует широкий спектр факторов патогенности, которые обеспечивают подвижность, прочную адгезию к мембранам эпителиальных клеток, факторы инвазии и механизмы адаптации, которые позволяют создать благоприятную для размножения микроорганизма среду [8]. Кроме того, патогенность этой инфекции обеспечивается некоторыми факторами вирулентности, такими как цитотоксин-ассоциированный антиген А (CagA), вакуолирующий цитотоксин (VacA), ген, способствующий развитию язвы двенадцатиперстной кишки (DspA), воспалительный белок А наружной

мембраны (OipA) и гамма-глутамилтранспептидаза (GGT) [9, 10].

Также доказано прямое повреждающее действие *H. pylori* на слизистую оболочку желудка и ДПК за счет выработки комплекса ферментов – уреазы, протеазы, фосфолипазы. Способность уреазы ферментировать мочевину является важным диагностическим компонентом, что позволяет использовать ¹³C-уреазный дыхательный тест и быстрый уреазный тест в диагностике *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни желудка и (или) двенадцатиперстной кишки [11, 12, 13]. Однако, согласно последним исследованиям, прием ингибиторов протонного насоса и блокаторов гистаминовых H₂-рецепторов, которые используются в терапии язвенной болезни желудка и ДПК, снижает чувствительность быстрого уреазного теста, что следует учитывать как на этапе первичной диагностики хеликобактерной инфекции, так и на этапе контроля после курса эрадикационной терапии [14].

С начала XX века по настоящее время отмечается тенденция к увеличению общемировой популяции населения. Причем в экономически развитых странах Европы, Азии и США увеличиваются как относительный, так и абсолютный показатели лиц старше 60 лет. Это связано с развитием научно-технического прогресса во многих сферах жизнедеятельности человека, таких как агропромышленный, химико-биологический, фармакологический комплексы; медико-социальным обеспечением и подъемом общей образованности населения, а также определенными достижениями в фундаментальных науках, таких как патофизиология, генетика, иммунология, фармакология. По данным Организации Объединённых наций (ООН) ожидаемая продолжительность жизни при рождении в мире в 2024 году составит 73,33 года. Показатели по разным регионам и странам существенно отличаются, например, в странах Африки ожидаемая продолжительность жизни при рождении стартует с 53,68 для Чада и 53,87 для Нигерии, в Японии составляет 84,95, а

в странах Европы, таких как Швейцария, Италия, составляет 84,38 и 84,2 гг. соответственно [15]. В России ожидаемая продолжительность жизни при рождении составляет 74,57 года, для мужчин 69,52 года, для женщин – 79,29 лет. За период с 2019 по 2023 годы ожидаемая продолжительность здоровой жизни в России выросла с 60,3 до 61,4. При этом опережающий рост продолжительности жизни в возрасте 60 лет в России на мировом фоне выражен значительно ярче, чем продолжительности жизни при рождении. Ожидаемая продолжительность здоровой жизни в возрасте 60 лет в России выросла на 22%, при этом в регионах Всемирной организации здравоохранения рост составляет от 5,4% в странах Восточного Средиземноморья и до 15,7% в Африканском регионе [16-17].

Проблема старения населения имеет важное значение в Российской Федерации. Так согласно Федеральной службе государственной статистики в период 2004 по 2024 гг. в России ожидаемая продолжительность жизни при рождении среди мужчин увеличилась на 9,54 лет (в 2004 г. была 58,91 лет, 2024 – 68,45 лет), среди женщин на 6,03 лет (в 2004 г. была 72,36 лет, 2024 – 78,39 лет). Ожидаемая продолжительность жизни граждан в возрасте 55 лет в 2018 году составляла 23,45, в 2019 году 23,75 года, в 2020 – 22,06 лет, в 2021 – 20,72 лет, 2022 – 23,38 лет. Относительный показатель доли лиц старше трудоспособного возраста в общей популяции в 1992 г. и 2022 г. составлял 19,4% и 24,47% соответственно. Этот показатель превышает 27% почти на половине всех территорий России. Среди причин смертности населения этих территорий сердечно-сосудистые и онкологические заболевания занимают ведущие позиции. Наиболее неблагоприятными территориями являются Центральный, Северо-Западный и Поволжский федеральные округа, где доля лиц старше трудоспособного возраста превышает 26%. Среди регионов с наиболее «возрастным» контингентом населения стоит выделить Тульскую, Тамбовскую, Рязанскую, Пензенскую, Псковскую, Новгородскую, Воронежскую, Ивановскую, Тверскую, Костромскую, Ярославскую области, в которых показатель доли лиц старше трудоспособного возраста достигает до 29% и выше [18-20].

Течение многих заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста имеет свои характерные особенности. Так, в структуре заболеваемости пожилых людей основное место занимают ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, болезни органов дыхания, заболевания опорно-двигательного аппарата. При этом у пациентов редко выявляется лишь одно заболевание – существенно чаще обнаруживается сочетание трех, четырех, а иногда и более заболеваний, что создает дополнительные трудности в лечении и ухудшает прогноз в отношении выздоровления. Такие понятия как коморбидность – сочетание нескольких заболеваний, имеющих общие патогенетические механизмы; а также полиморбидность – наличие у пациента множества заболеваний, не связанных патогенетически, становятся новой задачей для врачей любой специальности.

С точки зрения современной медицины, сопутствующие заболевания оказывают существенное влияние на течение и исход основного заболевания, возникают трудности в дифференциальной диагностике, формируется проблема полипрагмазии, вследствие чего вопрос коморбидности и полиморбидности остаётся актуальным для современных клиницистов. За последние 20 лет произошел существенный рост количества пациентов с так называемыми хроническими неинфекционными заболеваниями. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики доля лиц старше трудоспособного возраста, у которых выявлены заболевания и патологические состояния, находящихся под диспансерным наблюдением, в 2018 составляла 53%, 2019 – 58,9%, 2020 – 61.5%, 2021 – в разные месяцы варьировалась от 62,8591% в июне до 66,5 в январе и феврале, в 2023 варьировалась от 66,8% в январе до 85,6% в декабре, а в январе 2024 г. составила 83,3% [21]. Особое место среди всех заболеваний данной возрастной группы имеют заболевания желудочно-кишечного тракта, среди которых следует выделить язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, которая занимает одно из лидирующих мест в общемировой практике [22, 23]. Распространенность язвенной болезни среди взрослого населения составляет в разных странах от 5 до 15% (в среднем 7-10%) [24, 25]. Распространенность выше в странах третьего мира, где она оценивается в 70% населения, тогда как в развитых странах наблюдается максимум 40% [26]. В целом заболеваемость язвенной болезни снижается во всем мире, особенно в развитых странах [23]. Язвенная болезнь с локализацией в двенадцатиперстной кишке встречается в 4 раза чаще, чем язвенная болезнь с локализацией в желудке. Среди пациентов с дуоденальными язвами мужчины преобладают над женщинами, тогда как среди пациентов с язвами желудка соотношение мужчин и женщин оказывается примерно одинаковым.

Несмотря на заметные успехи в диагностике и лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, эта проблема продолжает занимать важное место в структуре заболеваемости населения нашей страны. По статистике в Российской Федерации около 6,67% людей страдают язвенной болезнью [19]. На долю мужского населения приходится около 65%, а на долю женского – 35%. Важным моментом является наличие значительного количества пациентов пожилого и старческого возрастов, которые составляют до 35% в структуре язвенной болезни [27-29].

В настоящее время активно изучаются патогенетические механизмы и особенности течения язвенной болезни у различных групп населения земного шара, так как данное заболевание остается одной из самых частых причин обращения за медицинской помощью. Особый интерес представляет сравнительная характеристика язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов старческой и пожилой возрастных групп ввиду патогенетических особенностей и своеобразия клинической картины, в связи с чем сохраняется актуальность изучения

язвенной болезни у пациентов старческого и пожилого возрастов.

Цель исследования. Обобщение актуальных данных о распространенности и этиопатогенетических вариантах развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов пожилого и старческого возрастов.

Материалы и методы. Проведен обзор актуальных публикаций за период с 2014 по 2024 год, опубликованных в базах данных eLibrary, Scopus, Pubmed и поисковых системах Google Scholar, посвященных этиопатогенетическим вариантам язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и коморбидности с различными заболеваниями у пациентов пожилого и старческого возрастов.

Результаты. Язвенная болезнь является довольно распространенным заболеванием среди всех возрастных групп, в том числе и среди лиц пожилого и старческого возрастов, на долю которых приходится до 35% всех случаев язвенной болезни [27-29]. Среди особенностей данной патологии следует выделить увеличение желудочной локализации язвенных дефектов, а также атипичность клинических проявлений в данных возрастных группах [27, 30]. Язвенная болезнь с желудочной локализацией встречается чаще у лиц пожилого и старческого возрастов, чем у пациентов молодого возраста, и выявляется у 42% пациентов старше 60 лет и у 14% пациентов 18–40 лет. У женщин старше 60 лет язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) встречается чаще, чем у мужчин аналогичной возрастной группы, и составляет 33% и 25% соответственно. Абдоминальный болевой синдром у пациентов пожилого и старческого возрастов выявляется реже (77%), чем у пациентов молодого возраста (97%), его интенсивность с возрастом уменьшается. Боли у пациентов старше 60 лет преимущественно локализируются в мезогастрии, чем эпигастрии, чаще возникают в левом подреберье и за грудиной при обострении язвенной болезни. Диспепсический синдром у пациентов старше 60 лет возникает в 2 раза чаще, чем у пациентов 18-40 лет и составляет 50% и 25% соответственно. Пациенты пожилого и старческого возрастов чаще предъявляют жалобы на чувство дискомфорта в эпигастриальной области, раннее насыщение, отрыжку, изжогу, запоры. ЯБЖ и ЯБДПК с длительностью течения до 5 лет у женщин старше 60 лет составила 52%, у мужчин того же возраста – 32%. У лиц данного возраста площадь язвенных дефектов больше, чем у молодых пациентов, однако множественные дефекты встречаются реже. Язвы у лиц старше 60 лет рубцуются дольше (21,8±1,6 дня), чем у лиц молодого возраста (18,9±1,2 дня) [31].

В настоящее время выделяют три варианта язвенной болезни у лиц пожилого и старческого возрастов [32]. Первый – длительно протекающая язвенная болезнь, манифестировавшая в молодом или среднем возрасте и характеризующаяся периодическими рецидивами, достигает 40% у пациентов пожилого и 33% среди пациентов старческого возраста. Вторая группа включает пациентов с поздней

ЯБЖ и ЯБДПК, в данной группе язвенная болезнь развилась впервые уже в пожилом или старческом возрасте, и составляет 60% и 57% в приведенных группах соответственно [33]. Также некоторые клиницисты рассматривают третью группу пациентов с так называемыми симптоматическими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, которые развиваются у преимущественно у коморбидных пациентов [32, 34]. С возрастом роль *H. Pylori* как предиктора развития язвенной болезни уменьшается, и на лидирующие позиции выходят другие факторы ульцерогенеза, которые включают прием лекарственных препаратов, таких как нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), кортикостероидов, антикоагулянтов, фибринолитиков, мочегонных препаратов, сердечно-сосудистые патологии, хронические заболевания почек, хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ), эндокринные нарушения, стресс и другие значимые факторы [35].

Развитие гастродуоденальных язв на фоне таких сердечно-сосудистых заболеваний, как инфаркт миокарда, атеросклероз и хроническая сердечная недостаточность, является следствием воздействия комплекса факторов ульцерогенности [36]. При инфаркте миокарда снижается его сократительная способность, происходит интенсивная секреция катехоламинов мозговым веществом надпочечников и активная стимуляция β -адренорецепторов миокарда, приводящая к сужению сосудов внутренних органов, в том числе органов желудочно-кишечного тракта, что усугубляет нарушенную микроциркуляцию у пациентов пожилого и старческого возрастов, а также стимулирует секрецию соляной кислоты ввиду общей ишемии, разрушая слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки.

Немаловажное значение в возникновении эрозивно-язвенных зон повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки имеют гемодинамические нарушения слизистой оболочки в связи с атеросклеротическими изменениями, приводящими к хронической мезентеральной ишемии. При оценке висцеральной гемодинамики у пациентов пожилого и старческого возрастов диагностируются гемодинамически значимые стенозы мезентериальных артерий у 67% пациентов с язвенной болезнью [37-38]. Однако, как известно, гемодинамически незначимый атеросклероз не приводит к хронической мезентериальной ишемии, поскольку дефицит кровотока компенсируется за счет коллатералей брюшной аорты и анатомических особенностей кровоснабжения. Особое значение имеет стенозирование чревного ствола и верхней брыжеечной артерии и, как следствие, нарушение трофики в данной части у пациентов пожилого и старческого возрастов, что в большинстве случаев влечет за собой развитие гастродуоденальных язвенных дефектов [38].

В современной зарубежной и отечественной литературе описываются случаи возникновения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с атеросклерозом нижних конечностей [39-42]. Эрозивно-язвенные дефекты возникают у 57,8% пациентов с атеросклерозом нижних конеч-

ностей, в структуре которых у 34,2% – эрозии желудка, у 4% – ЯБЖ, у 24,8% – ЯБДПК, у 13,4% – ЯБЖ и ЯБДПК [39]. Среди сопутствующих патологий у данных пациентов стоит выделить гипертоническую болезнь, пациенты с которой составили 91,6%, ишемическую болезнь сердца (ИБС) – 72,5%, и также сахарный диабет 2 типа – 29,1%. Атеросклеротические изменения сонных артерий были диагностированы у 69,4 % пациентов, магистральных артерий у 53,9%, в том числе гемодинамически значимый стеноз одной магистральной артерии наблюдался у 23% пациентов, двух и более – у 14,4% пациентов. Наиболее часто наблюдался стеноз чревного ствола (84,2%), реже – верхней брыжеечной артерии (62,6%). В качестве терапии ацетилсалициловую кислоту в дозе 75–100 мг/сут получали 19,3% пациентов, клопидогрел в дозе 75 мг/сут – 9%, варфарин в дозе 5 мг/сут – 5,8%, двойную антиагрегантную терапию получали 71,8% пациентов [39]. Таким образом, коморбидность атеросклероза нижних конечностей и язвенной болезни связана не только с атеросклерозом мезентериальных артерий, но также и приемом антиагрегантов.

Пациенты с ишемической болезнью сердца особенно часто подвержены появлению эрозивно-язвенных дефектов желудка и двенадцатиперстной кишки. Это обусловлено не только трофическими нарушениями в органах верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, но и приемом препаратов для лечения ИБС, которые нарушают равновесие между факторами агрессии и факторами защиты в сторону первых, а именно повышают кислотно-пептический фактор и уменьшают секрецию желудочной слизи и бикарбонатов. В частности антитромбоцитарный эффект ацетилсалициловой кислоты (АСК) обусловлен необратимым ингибированием циклооксигеназы 1, что приводит к угнетению синтеза простагландинов, в связи с чем снижается активность защитных механизмов слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта посредством увеличения секреции соляной кислоты, ослабления секреции слизи и бикарбонатных анионов, нарушения микроциркуляции слизистой оболочки и замедлением клеточной пролиферации поверхностных клеток слизистой. С учетом распространенности сердечно-сосудистых заболеваний прием антитромбоцитарных препаратов, таких как аспирин, клопидогрел, тиклопидин, является довольно частым явлением, однако стоит учитывать тот факт, что их прием увеличивает риск развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в 4 раза [43-44]. В действительности же число пациентов с язвенными дефектами значительно выше, так как 2/3 от всех пациентов с эндоскопически подтвержденными язвами не предъявляют никаких жалоб со стороны ЖКТ [45]. НПВП, в частности ацетилсалициловая кислота, являются наиболее частыми препаратами, назначаемыми во всем мире, на долю которых приходится 5–10% всех рецептурных назначений [46]. Каждый год от язвенных кровотечений, ассоциированных с приемом НПВП, погибает более 2000 пациентов в Великобритании и более 16500 пациентов в США [1]. Согласно исследованиям Biobank (Великобри-

тания) и ESTHER (Германия) наибольшему риску подвержены пациенты, принимающие низкие дозы аспирина (75–100 мг/сут) менее 1 года, чем пациенты, принимающие его более 1 года [45]. С целью профилактики язвенных дефектов у пациентов с повышенным риском применяются блокаторы H₂-рецепторов гистамина (ранитидин, фамотидин) и ингибиторы протонной помпы (рабепрозол, пантопрозол, омепразол) [46, 47].

Помимо ацетилсалициловой кислоты, высоко агрессивными свойствами обладают также такие НПВП, как индометацин, кетопрофен, пироксикам и другие, менее агрессивными являются диклофенак и ибупрофен [48-50]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) составляют 8% рецептов во всем мире и чаще всего используются лицами пожилого и старческого возрастов. Кроме того, наблюдается рост использования НПВП без назначения – 26% пациентов употребляют дозу, превышающую рекомендованную [51]. Все это ведет к увеличению случаев ЯБЖ и ЯБДПК среди населения. Одними из самых важных факторов риска развития НПВП-ассоциированных язвенных дефектов считаются наличие язвенных дефектов в анамнезе, а также возраст старше 65 лет. Среди пациентов пожилого и старческого возрастов, имеющих такие ревматоидные заболевания как остеоартрит и ревматоидный артрит, и регулярно принимающих НПВП, на видеозоофагогастродуоденоскопии эрозивные изменения обнаруживаются у 71,7% пациентов, пептические язвы желудка или двенадцатиперстной кишки у 28,3%. У большинства пациентов НПВП-гастропатии были вызваны приемом пролонгированных форм диклофенака (71,6%), причем у большинства пациентов эрозивные изменения возникают в течение первых 3 месяцев приема НПВП [52].

Применение антиагрегантных препаратов для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний является обязательным у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство с целью снижения риска повторных ишемических событий [53]. Пациентам, не имеющим рисков развития ЯБЖ и ЯБДПК, рекомендовано использование схемы клопидогрел + аспирин в течение как минимум 12 месяцев после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) для пациентов с острым коронарным синдромом, и в течение как минимум 6 месяцев для пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, чтобы избежать последующих сердечных событий. [54-56]. Однако применение антитромбоцитарных препаратов значительно повышает риск развития язвенных кровотечений и перфорации язвы, особенно среди пациентов старше 65 лет: примерно у 1% пациентов наблюдаются гастродуоденальные кровотечения в течение первого месяца приема антитромбоцитарных препаратов [57-59]. Причем у пациентов после перенесенного ЧКВ, применяющих только аспирин в качестве антиагрегантной терапии, значительно реже возникают гастродуоденальные язвенные дефекты, чем у пациентов, применяющих только клопидогрел или применяющих двухкомпонентную антитромботическую

терапию (ДАТТ) аспирин + клопидогрел [60-61]. Пациенты, получающие клопидогрел или ДАТТ менее 6 месяцев, имеют одинаковую частоту возникновения ЯБЖ и ЯБДПК, и отличаются большим прогрессированием по сравнению с пациентами, применяющими только аспирин в аналогичный период времени. В то время как частота возникновения язвенных дефектов среди пациентов, применяющих только аспирин/клопидогрел/ДАТТ в течение 12 месяцев, существенно не различается [62].

В развитии язвенной болезни у пациентов пожилого и старческого возрастов важное значение могут играть также хронические неспецифические заболевания легких, такие как хронический бронхит, бронхиальная астма, интерстициальная болезнь легких (ИБЛ), бронхоэктатическая болезнь, хроническая обструктивная эмфизема легких, хронический абсцесс и хроническая пневмония, при которых основным патогенетическим механизмом являются гипоксемия и гиперкапния [63]. Возрастающие нарушения бронхиальной проходимости, диффузионной способности и объемных показателей легких, приводящие к хронической гипоксемии и гиперкапнии, могут вызывать развитие умеренно выраженную легочную гипертензию в покое и повышение давления наполнения правого желудочка, что способствует нарушению микроциркуляции и нейроэндокринной регуляции в желудке и ишемизации его слизистой [63]. В большинстве случаев клиническое течение язвенной болезни у больных с ХНЗЛ отличаются стёртой симптоматикой, язвенные дефекты чаще всего множественные и локализуются в желудке, состояние слизистой оболочки имеет характер атрофического пангастрита.

Так у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) риск развития язвенной болезни увеличивается на 17–24% [63]. Как ХОБЛ, так и язвенная болезнь, характеризуются хроническим воспалением, вследствие этого некоторые исследователи выдвинули гипотезу о том, что избыточное количество провоспалительных медиаторов, вырабатываемых в легких больных ХОБЛ, может достигать желудочно-кишечного тракта, приводя к язвенной болезни, воспалительным заболеваниям кишечника и синдрому раздражённого кишечника; и наоборот, стойкое воспаление желудочно-кишечного тракта может усугубить ХОБЛ из-за нарушений системного кровообращения [64]. Воспалительный процесс, протекающий при язвенной болезни, способствует синтезу факторов воспаления TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, которые проникают по кровеносной и лимфатической системам в нижние отделы дыхательной системы и способствуют возникновению воспалительного процесса в легких [65]. При *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезни, оксидативный стресс, вызванный лейкоцитами и NOX1, усугубляет повреждение слизистой оболочки, что также может усугубить течение ХОБЛ [66-67]. И наоборот, слизистая оболочка желудка и двенадцатиперстной кишки очень чувствительна к гипоксии, оксидативному стрессу и другим факторам, что является важным предрасполагающим фактором язвенной болезни [68-70]. В дополнение к этому

применение системных глюкокортикостероидов при ХНЗЛ снижает защитные свойства слизистой оболочки желудка и является одним из важных факторов риска развития язвенной болезни, что в сочетании с ишемией и гипоксией слизистой усугубляет свой ulcerогенный потенциал [71].

Хроническая почечная недостаточность и сопряженные с ней метаболические нарушения, также могут являться фактором риска развития язвенной болезни. Уремия, элиминация азотистых оснований через слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки, гипергастринемия нарушают равновесие белкового, жирового и углеводного обменов, гормональный гомеостаз, клеточный и гуморальный иммунитет, что в комбинации всех факторов приводит к нарушению целостности слизистой оболочки и образованию ее дефектов [72]. Пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности чаще страдают от проблем со стороны желудочно-кишечного тракта, особенно желудочно-кишечных кровотечений, наиболее частой причиной возникновения которых является язвенная болезнь [73]. Пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности имеют в пять раз более высокий риск желудочно-кишечных кровотечений и смертности, чем население в целом [74]. Этиология возникновения желудочно-кишечных кровотечений у таких пациентов является многофакторной и включает в себя прием антиагрегантов, нефракционного гепарина, уремическую дисфункцию тромбоцитарного звена, желудочно-кишечную ангиодисплазию [75]. В то же время подтверждается более низкая распространенность *H. Pylori* у пациентов с терминальной почечной недостаточностью – от 44% до 48,2, что может быть связано с более частым назначением антибактериальных препаратов и приемом антацидов [76-78].

Широкий спектр отдаленных симптомов, возникающих после перенесенной инфекции SARS-CoV-2, помимо легочных, сердечно-сосудистых, ренальных и неврологических проявлений, также включает в себя изменения со стороны желудочно-кишечного тракта [79]. В течение первого месяца после перенесенной коронавирусной инфекции, а также пациентов с высоким риском развития язвенной болезни в течение года сохраняется повышенный риск развития ЯБЖ и ЯБДПК [80-82]. Механизмы развития осложнений включают в себя персистенцию вируса в иммунопривилегированных участках и последующее хроническое воспаление, которое может провоцировать повреждение слизистой желудка и ДПК, аутоиммунные механизмы повреждения в острой фазе инфекционного процесса [83-89]. Другие механизмы подразумевают экспрессию ангиотензин-превращающего фермента 2 в тканях с высокой экспрессией этого фермента – легких и висцеральной жировой ткани, длительную персистенцию вируса в желудочно-кишечном тракте и продолжающуюся репликацию вируса в аппендиксе [90-93]. В недавних публикациях были описаны случаи пациентов с язвенной болезнью, возникшей на фоне коронавирусной инфекции, причем у большинства из них отсутствовали симптомы со стороны верхних и нижних дыхательных путей [94-98].

Также в патогенезе развития язвенной болезни особый интерес представляют эндокринные язвы. Первичный гиперпаратиреоз является третьим по распространенности заболеванием эндокринной системы после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы, и характеризуется избыточной секрецией паратгормона, и, как следствие, гиперкальциемией [99-100]. Согласно исследованиям, до 12% пациентов с первичным гиперпаратиреозом имеют симптомы, связанные с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки [101-103]. Гиперкальциемия способствует увеличению выработки соляной кислоты посредством воздействия высокого уровня кальция на клетки, секретирующие гастрин, который, в свою очередь, стимулирует париетальные клетки желудка [104]. Осложнением язвенной болезни при первичном гиперпаратиреозе может являться перфорация язвы и желудочно-кишечное кровотечение, что является жизнеугрожающим состоянием и связано с высоким риском смертности от данной патологии [105-106].

В ходе рандомизированных многоцентровых исследований проводилась сравнительная характеристика эффективности и безопасности блокаторов H_2 -рецепторов гистамина (ранитидин, фамотидин) и ингибиторов протонной помпы (рабепразол, пантопрозол, омепразол), в ходе которых было выявлено, что наибольшей эффективностью обладают ингибиторы протонной помпы (ИПП) [107-110]. ИПП ингибируют фермент H^+/K^+ -АТФ-азу («протонный насос») в париетальных клетках желудка и блокируют заключительную стадию синтеза соляной кислоты, тем самым способствуя восстановлению слизистой оболочки желудка. Не исключая тот факт, что во многих обсервационных исследованиях сообщалось о различных нежелательных явлениях, связанных с длительным применением ИПП, включая повышенный риск развития переломов [111], пневмонии [112], инфекции *C. Difficile* [113], нарушения электролитного равновесия [114], заболевания почек [115], деменции [116], инфаркта миокарда [117], избыточного бактериального роста в тонком кишечнике [118], польза от применения ИПП в качестве профилактики возникновения язвенных дефектов превышает эти риски [119]. Кроме того, всем пациентам, имеющим повышенный риск развития ЯБЖ и ЯБДПК, рекомендуется проведение диагностики на *H. pylori* и эрадикационную терапию с целью предупреждения осложнений и профилактики язвенных кровотечений [120-121]. Согласно исследованиям, частота кровотечений снижается до 65% в течение первых 2,5 лет у пациентов, принимающих АСК на регулярной основе и прошедших курс эрадикации *H. pylori* [122-124]. Также было проведено несколько исследований, рассматривающих *H. pylori* как этиологический фактор развития атеросклероза коронарных артерий, так как инфицированность *H. pylori* ассоциируется с более низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [125-127]. Также доказана связь *H. pylori* в развитии системного воспаления, вызванного интерлейкином-6, оксидативным стрессом и метаболическим синдромом, которые индуцируют эндотелиальную дисфункцию коронарных артерий и

приводят к развитию ишемической болезни сердца [128-132], что еще раз доказывает оправданность эрадикации *H. pylori*.

В настоящее время все больше уделяется внимания улучшению кислотосупрессии в эрадикационных схемах как за счет увеличения дозы ИПП, так и применения новых классов препаратов [133]. Калий-конкурентные блокаторы секреции (К-ККБ), представляют собой новый класс средств, подавляющих секрецию соляной кислоты, которые обеспечивают более устойчивую кислотосупрессию, чем ИПП [133]. В последние годы проводится все больше клинических исследований по эрадикации *H. pylori* с помощью К-ККБ, в частности, по применению вонопразана и тегапразана. В последнем систематическом обзоре и сетевом метаанализе были изучены 20 исследований, в которых приняли участие 5815 пациентов с *H. pylori*, по результатам которого было выявлено, что 2-недельная тройная терапия на основе вонопразана является наиболее эффективной в эрадикации *H. pylori*, чем 2-х недельная тройная терапия с применением тегапразана [134]. Таким образом, предпочтительным для эрадикации *H. pylori* является схема с применением вонопразана ввиду ее большей эффективности и безопасности, по сравнению с ИПП, которые у пожилых пациентов ассоциированы с высокими рисками возникновения гиперпластических полипов слизистой оболочки желудка, переломов, острых и хронических заболеваний почек [135-137].

Заключение. Рост количества пациентов с язвенной болезнью среди пациентов пожилой и старческой возрастной группы обусловлен общемировым демографическим старением населения, который приводит к росту пациентов с множественными хроническими заболеваниями. В большинстве случаев, у пациентов пожилой и старческой возрастной группы язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки не является свидетельством самостоятельной нозологической формы, известной как язвенная болезнь. Среди таких пациентов ЯБ представляет собой мультифакторное заболевание полиэтиологического генеза с множеством этиопатогенетических вариантов, включающих различные изменения на фоне сердечно-сосудистых заболеваний, нейроэндокринные патологии. Учитывая полученные данные об этиопатогенетических вариантах язвенной болезни, была поставлена задача провести изучение распространенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки среди пациентов пожилого и старческого возрастов, имеющих хронические заболевания. Своевременное выявление коморбидного характера течения заболевания позволит добиться лучших результатов в терапии и улучшит прогноз пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в

разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В. [и др.]. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колопроктологических хирургов и Российского эндоскопического общества // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – № 30 (1). – С.49–70. [Ivashkin VT, Maev IV, Carkov PV, et al. Diagnostika i lechenie yazvennoj bolezni u vzroslyh; Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj gastroenterologicheskoj associacii, Rossijskogo obshchestva kolorektalnyh hirurgov i Rossijskogo endoskopicheskogo obshchestva [Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults; Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society]. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2020; 30 (1): 49-70. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70
2. Amalia R, Vidyani A, I'tishom R, et al. The Prevalence, Etiology and Treatment of Gastroduodenal Ulcers and Perforation: A Systematic Review. J Clin Med. 2024; 13 (4): 1063. DOI: 10.3390/jcm13041063
3. Malik TF, Gnanapandithan K, Singh K. Peptic Ulcer Disease. 2023 Jun 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 30521213
4. Ocasio Quinones GA, Woolf A. Duodenal Ulcer. 2023 Apr 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 32491322
5. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet. 1983; 1 (8336): 1273-5. DOI: 10.1016/S0140-6736(83)92719-8
6. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet. 1984; 1: 1311–1315.
7. Thirupathaiah K, Jayapal L, Amaranathan A, et al. The Association between Helicobacter pylori and Perforated Gastroduodenal Ulcer. Cureus. 2020; 12: e7406. DOI: 10.7759/cureus.7406
8. Chang WL, Yeh YC, Sheu BS. The impacts of H. pylori virulence factors on the development of gastroduodenal diseases. J Biomed. Sci. 2018; 25: 68. DOI: 10.1186/s12929-018-0466-9
9. Backert S, Blaser MJ. The role of CagA in the gastric biology of Helicobacter pylori. Cancer Res. 2016; 76 (14): 4028–4031. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1680
10. Mejias-Luque R, Gerhard M. Immune evasion strategies and persistence of Helicobacter pylori. Curr Top Microbiol Immunol. 2017; 400: 53–71. DOI: 10.7759/cureus.7406
11. Alzoubi H, Al-Mnayyis A, Al Rfoa I, et al. The Use of 13C-Urea Breath Test for Non-Invasive Diagnosis of Helicobacter pylori Infection in Comparison to Endoscopy and Stool Antigen Test. Diagnostics (Basel). 2020; 10 (7): 448. DOI: 10.3390/diagnostics10070448
12. Rogge JD, Wagner DR, Carrico RJ, et al. Evaluation of a new urease reagent strip for detection of Helicobacter pylori in gastric biopsy specimens. Am J Gastroenterol. 1995; 90: 1965–1968.
13. Abdalla AM, Sordillo EM, Hanzely Z, et al. Insensitivity of the CLOtest for H. pylori, especially in the elderly. Gastroenterology. 1998; 115: 243–244. DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70401-9
14. Liao EC, Yu CH, Lai JH, et al. A pilot study of non-invasive diagnostic tools to detect Helicobacter pylori infection and peptic ulcer disease. Sci Rep. 2023; 13 (1): 22800. DOI: 10.1038/s41598-023-50266-2
15. United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division. World Population Prospects. 2024. URL: <https://population.un.org/wpp/>
17. WHO Team Ageing & Health. Decade of healthy ageing: baseline report. WHO. 2021. URL: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240017900>
18. WHO Team Demographic Change and Healthy Ageing 2020. Decade of Healthy Ageing: Plan of Action. 2020. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/decade-of-healthy-ageing-plan-of-action>
16. Афонин М.М., Бобкова Н.А., Бобылев С.Н., [и др.]. Российский статистический ежегодник. 2023. – Москва: Росстат, 2023. – 59 с. [Afonin MM, Bobkova NA, Bobylev SN, et al. Rossijskij statisticheskij ezhegodnik. 2023 [Russian statistical yearbook. 2023]. Moskva: Rosstat [Moscow: Rosstat]. 2023; 59 p. (In Russ.)].
19. Александрова Г.А., Ахметзянова Р.Р., Голубев Н.А., [и др.]. Здравоохранение в России. 2023 // Москва: Росстат, 2023. – 179 с. [Aleksandrova GA, Ahmetzyanova RR, Golubev NA, et al. Zdravoohranenie v Rossii. 2023 [Healthcare in Russia. 2023]. Moskva: Rosstat [Moscow: Rosstat]. 2023; 179 p. (In Russ.)].
20. Численность населения Российской Федерации по муниципальным образованиям на 1 января 2023 года [Электронный ресурс]. [Chislennost' naseleniya Rossijskoj Federacii po municipal'nym obrazovaniyam na 1 yanvarya 2023 goda: Elektronnyj resurs] [Population of the Russian Federation by municipalities as of January 1, 2023: Electronic resource]. (In Russ.)]. Режим доступа [URL]: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/BUL_MO_2023.xlsx
21. Доля лиц старше трудоспособного возраста, у которых выявлены заболевания и патологические состояния, находящихся под диспансерным наблюдением [Электронный ресурс]. [Dolya lic starshe trudosposobnogo vozrasta, u kotoryh vyavleny zabolevaniya i patologicheskie sostoyaniya, nahodyashchiesya pod dispansernym nablyudeniem: Elektronnyj resurs [The share of people over working age who have been diagnosed with diseases and pathological conditions and are under dispensary observation: Electronic resource]. (In Russ.)]. Режим доступа [URL]: <https://www.fedstat.ru/indicator/59705>. (In Russ.)].
22. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2014; 19(Suppl 1): 1-5. DOI: 10.1111/hel.12165
23. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2017; 153: 420-429.
24. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: The worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. Aliment. Pharmacol. Ther. 2018; 47: 868–876. DOI: 10.1111/apt.14561
25. Salih B. Helicobacter pylori Infection in Developing Countries: The Burden for How Long? Saudi J Gastroenterol. 2009; 15: 201. DOI: 10.4103/1319-3767.54743
26. Плавник Р.Г., Бакулина Н.В., Мареева Д.В., Бордин Д.С. Эпидемиология Helicobacter pylori: клиникалабораторные параллели // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т.15, № 36. – С.16–20. [Plavnik RG, Bakulina NV, Mareeva DV, Bordin DS. Epidemiologiya Helicobacter pylori: klinikolaboratornye paralleli [Helicobacter pylori Epidemiology: Clinical and Laboratory Parallels]. Effektivnaya farmakoterapiya [Effective pharmacotherapy]. 2019; 15 (36): 16–20. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-36-16-20

27. Gong H, Xu HM, Zhang DK. Focusing on Helicobacter pylori infection in the elderly. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13: 1121947. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1121947
28. Pilotto A, Franceschi M. Helicobacter pylori infection in older people. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (21): 6364-6373.
29. Чернеховская Н.Е., Поваляев А.В., Ляшенко Г.А. Этиопатогенез эрозивно-язвенных процессов в пищевом тракте, желудке и двенадцатиперстной кишке у больных пожилого и старческого возраста // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – Т. 4, № 116. – С.48–52. [Chernekhovskaya NE, Povalyayev AV, Lyashenko GA. Etiopatogenez erozivno-yazvennykh processov v pishchevode, zheludke i dvenadcatiperstnoy kishke u bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Etiology and pathogenesis gastro-duodenales ulcerative lesions in elderly]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2015; 4 (116): 48-52. (In Russ.)].
30. Pilotto A, Franceschi M. Helicobacter pylori infection in older people. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (21): 6364-6373.
31. Липатова Т.Е., Тюльтяева Л.А., Исламова Е.А., [и др.]. Язвенная болезнь у женщин и мужчин: клинические, эндоскопические и морфофункциональные особенности у молодых и пожилых пациентов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 16, №1. – С. 164-167. [Lipatova TE, Tyulytyaeva LA, Islamova EA, et al. Yazvennaya bolezn' u zhenshchin i muzhchin: klinicheskie, endoskopicheskie i morfofunkcional'nye osobennosti u molodykh i pozhilykh pacientov [Peptic ulcer in women and men: clinical, endoscopic and morphofunctional features in young and elderly patients]. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal* [Saratov Journal of Medical Scientific Research]. 2020; 16 (1): 164-167.
32. Нишанов Ф.Н., Абдуллажанов Б.Р., Нишанов М.Ф., [и др.]. Язвенные гастродуоденальные кровотечения у пожилых // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2018. – № 2. – С. 44–48. [Nishanov FN, Abdullazhanov BR, Nishanov MF, et al. Yazvennye gastroduodenal'nye krvotocheniya u pozhilykh // *Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy mediciny* [Journal of Theoretical and Clinical Medicine]. 2018; 2: 44-48. (In Russ.)].
33. Полозова Э.И., Скворцов В.В., Трохина И.Е., Нefeldов Н.С. Особенности течения язвенной болезни желудка в разных возрастных группах // Медицинский совет. – 2021. – №5. – С.38–44. [Polozova EI, Skvorcov VV, Trohina IE, Nefedov NS. Osobennosti techeniya yazvennoy bolezn'i zheludka v raznykh vozrastnykh gruppah [Features of the course of gastric ulcer in different age groups]. *Meditsinskij sovet* [Medical Council]. 2021; 5: 38-44. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-5-38-44
34. Плотникова Е.Ю., Воложанина Л.Г., Короткевич А.Г., Грачева Т.Ю. Гастроэнтеропротекция при лечении эрозивно-язвенных поражений желудка и тонкой кишки // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – Вып. 169, №9. – С.17-26. [Plotnikova EYu, Vologzhanina LG, Korotkevich AG, Gracheva TYu. Gastroenteroprotekciya pri lechenii erozivno-yazvennykh porazhenij zheludka i tonkoj kishki [Gastroprotection in the treatment of erosive and ulcerative lesions of the stomach and small intestine]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2019; 169 (9): 17-26. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-17-26
35. Власова Т.В., Шкарин В.В., Горбунова М.Л., [и др.]. Коморбидность в клинической картине внутренних болезней: фокус на симптоматические гастродуоденальные язвы // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, №6. – С.1012-1019. [Vlasova TV, Shkarin VV, Gorbunova ML, et al. Komorbidnost' v klinicheskoy kartine vnutrennih bolezn'ey: fokus na simptomaticheskie gastroduodenal'nye yazvy [Comorbidity in the clinical presentation of internal diseases: focus on symptomatic gastroduodenal ulcer]. *Kazanskij medicinskij zhurnal* [Kazan medical journal]. 2017; 98 (6): 1012-1019. (In Russ.)]. DOI: 10.17750/KMJ2017-1012
36. Chang YW. Non-Helicobacter pylori, non-steroidal anti-inflammatory drug peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol.* 2016; 67 (6): 313-317. DOI: 10.4166/kjg.2016.67.6.313
37. Terlouw LG, Moelker A, Abrahamsen J, et al. European guidelines on chronic mesenteric ischaemia – joint United European Gastroenterology, European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, Netherlands Association of Hepatogastroenterologists, Hellenic Society of Gastroenterology, Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, and Dutch Mesenteric Ischemia Study group clinical guidelines on the diagnosis and treatment of patients with chronic mesenteric ischaemia. *United European Gastroenterol J.* 2020; 8 (4): 371–395. DOI: 10.1177/2050640620916681
38. Саенко А.А., Долгушина А.И., Фокин А.А., [и др.]. Особенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с мезентериальным атеросклерозом // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17, №8. – С.41–50. [Saenko AA, Dolgushina AI, Fokin AA, et al. Osobennosti yazvennoj bolezn'i zheludka i dvenadcatiperstnoy kishki u bol'nykh s mezenterial'nym aterosklerozom [Features of stomach and duodenum peptic ulcer in patients with mesenteric atherosclerosis]. *Meditsinskij sovet* [Medical Council]. 2023; 17 (8): 41-50. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/ms2022-035
39. Селянина А.А., Долгушина А.И., Фокин А.А., [и др.]. Поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей: данные ретроспективного анализа // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, №2. – С.2990. [Seljanina AA, Dolgushina AI, Fokin AA, et al. Porazhenie verhnih otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u pacientov s aterosklerozom arterij nizhnih konechnostej: dannye retrospektivnogo analiza [Upper gastrointestinal lesions in patients with lower extremity peripheral artery disease: data from a retrospective analysis]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2022; 21 (2): 2990. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-2990
40. Максин А.А., Смолькина А.В., Шабаетв Р.М., [и др.]. Гастродуоденальные заболевания у больных критической ишемией нижних конечностей // Журнал МедиАль. – 2012. – №1, часть 4. – С.2. [Maksin AA, Smol'kina AV, Shabaev RM, et al. Gastroduodenal'nye zabolevaniya u bol'nykh kriticheskoy ishemiej nizhnih konechnostej [Gastroduodenal diseases in patients with critical ischemia of the lower extremities]. *Zhurnal MediAl'* [Magazine MediAl']. 2012; 1 (4): 20. (In Russ.)].
41. Шабаетв Р.М., Смолькина А.В., Зайцев А.В., [и др.]. Синдром острого повреждения желудка у больных критической ишемией нижних конечностей // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №2, часть 1. – С.22–29. [Shabaev RM, Smol'kina AV, Zajcev AV, et al. Sindrom ostrogo povrezhdeniya zheludka u bol'nykh kriticheskoy ishemiej nizhnih konechnostej [Syndrome of acute lesion of the stomach of patients with critical ischemia of the lower extremities]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2015; 2 (1): 22-29. (In Russ.)].

42. Мельников М.В., Сабодаш В.Б., Апресян А.Ю. Состояние слизистой оболочки проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных периферическим атеросклерозом // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – №2 (часть 1). – С.117–120. [Melnikov MV, Sabodash VB, Apresyan AY. Sostoyaniye slizistoy obolochki proksimal'nyh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u bol'nyh perifericheskim aterosklerozom [The state of mucous membrane of the stomach and the duodenum in patients with obliterating atherosclerosis]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research]. 2013; 2 (1): 117–120. (In Russ.)].
43. Onder G, Pellicciotti F, Gambassi G, et al. NSAID-related psychiatric adverse events: who is at risk? *Drugs*. 2004; 64 (23): 2619–27. DOI: 10.2165/00003495-200464230-00001
44. Wunker C. The diagnosis and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a review. *Consultant*. 2018; 58 (1): 10–16.
45. Nguyen TNM, Sha S, Chen LJ, et al. Strongly increased risk of gastric and duodenal ulcers among new users of low-dose aspirin: results from two large cohorts with new-user design. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022; 56 (2): 251–262. DOI: 10.1111/apt.17050
46. Abrignani MG, Gatta L, Gabrielli D, et al. Gastroprotection in patients on antiplatelet and/or anticoagulant therapy: A position paper of national association of hospital cardiologists (anmco) and the italian association of hospital gastroenterologists and endoscopists (aigo). *Eur J Intern Med*. 2020; 85: 1–13. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.11.014
47. Vaduganathan M, Cannon CP, Cryer BL, et al. Efficacy and Safety of Proton-Pump Inhibitors in High-Risk Cardiovascular Subsets of the COGENT Trial. *Am J Med*. 2016; 129 (9): 1002–1005. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.03.042
48. Luo YR, Goodnough R, Menza R, et al. A case of unexplained duodenal ulcer and massive gastrointestinal bleed. *Clin Chim Acta*. 2020; 506: 188–190. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.037
49. Vega-Morales D, Pérez-Luna IRM, Aguirre-García VA, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the elderly. Agreement with safe prescription recommendations according to cardiovascular and gastrointestinal risks. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021; 17 (9): 499–503. DOI: 10.1016/j.reuma.2020.05.010
50. Ribeiro H, Rodrigues I, Napoleão L, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pain and aging: Adjusting prescription to patient features. *Biomed Pharmacother*. 2022; 150: 112958. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.112958
51. Tai FWD, McAlindon ME. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Clin Med (Lond)*. 2021; 21 (2): 131–134. DOI: 10.7861/clinmed.2021-0039
52. Балабанцева А.П., Кляритская И.Л., Остапенко А.И. Сочетанные НПВП-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта: частота, клинко-эндоскопические особенности, тактика лечения // *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. – 2020. – №1 (1). – С.64–69. [Balabantseva AP, Klyaryts'kaya IL, Ostapenko AI. Sochetannyye NPVP-inducirovannyye porazheniya zheludochno-kishechnogo trakta: chastota, kliniko-endoskopicheskie osobennosti, taktika lecheniya [Combined nsaid-induced lesions of the gastrointestinal tract: frequency, clinical and endoscopic features, treatment]. *Yuzhno-Rossiyskiy zhurnal terapevticheskoy praktiki* [South Russian Journal of Therapeutic Practice]. 2020; 1 (1): 64–69. (In Russ.)]. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-1-64-69
53. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019 Apr 18; 380 (16): 1509–1524. DOI: 10.1056/NEJMoa1817083
54. Козловская И.Л., Лопухова В.В., Булкина О.С., Карпов Ю.А. Новые европейские рекомендации по миокардиальной реваскуляризации: позиции ЧКВ при стабильной ИБС // *Доктор.Ру*. – 2019. – № 2 (157). – С.6–11. [Kozlovskaya IL, Lopuhova VV, Bulkina OS, Karpov YuA. Novyye evropejskie rekomendacii po miokardial'noj revaskulyarizacii: pozicii ChKV pri stabil'noj IBS [New European recommendations for myocardial revascularization: positions of PCI in stable coronary artery disease]. *Doctor Ru* [Doctor Ru]. 2019; 2 (157): 6–11. (In Russ.)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-6-11
55. Аверков О. В., Дупляков Д. В., Гиляров М. Ю., [и др.]. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы // *РКЖ*. – 2020. – №11. – С. 251–310. [Averkov OV, Duplyakov DV, Gilyarov MYu, et al. Ostryj infarkt miokarda s pod'emom segmenta ST elektrokardiogrammy [Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction]. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (11): 4103 (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4103
56. Capodanno D, Alfonso F, Levine GN, et al. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Dual Antiplatelet Therapy: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72 (23 Pt A): 2915–2931. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.057
57. Li M, Liu R, Wu Y. Randomised controlled trial of early magnetically controlled capsule endoscopy for the prevention of gastrointestinal bleeding in patients at high bleeding risk scheduled for percutaneous coronary intervention: MACE-GPS study protocol. *BMJ Open*. 2024 Jan 22; 14 (1): e077852. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-077852
58. Alexander JH, Wojdyla D, Vora AN, et al. Risk/Benefit Tradeoff of Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Early and Late After an Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention: Insights From AUGUSTUS. *Circulation*. 2020 May 19; 141 (20): 1618–1627. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046534
59. Windecker S, Lopes RD, Massaro T, et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome Treated Medically or With Percutaneous Coronary Intervention or Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the AUGUSTUS Trial. *Circulation*. 2019; 140 (23): 1921–1932. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043308
60. Zhuang XD, Long M, Li CL, et al. Efficacy and safety of low-dose clopidogrel after 12-month dual antiplatelet therapy for patients having drug-eluting stent implantation. *J Thorac Dis*. 2014; 6 (5): 459–465. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.02.23
61. Tillman H, Johnston SC, Farrant M, et al. Risk for major hemorrhages in patients receiving clopidogrel and aspirin compared with aspirin alone after transient ischemic attack or minor ischemic stroke: a secondary analysis of the POINT randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2019; 76 (7): 774–782. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.0932
62. He C, Li Y, Jiang X, et al. Progression of Gastrointestinal Injury During Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention: A Secondary Analysis of the OPT-PEACE Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2023 Nov 1; 6 (11): e2343219. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.43219
63. Shen Z, Qiu B, Chen L, et al. Common gastrointestinal diseases and chronic obstructive pulmonary disease risk: a bidirectional Mendelian randomization analysis. *Front Genet*. 2023 Nov 16; 14: 1256833. DOI: 10.3389/fgene.2023.1256833
64. Wang L, Cai Y, Garssen J, et al. The Bidirectional Gut-Lung Axis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am*

- J Respir Crit Care Med. 2023 May 1; 207 (9): 1145-1160. DOI: 10.1164/rccm.202206-1066TR
65. Fagundes FL, Pereira QC, Zarricueta ML, Dos Santos RC. Malvidin Protects against and Repairs Peptic Ulcers in Mice by Alleviating Oxidative Stress and Inflammation. *Nutrients*. 2021 Sep 23; 13 (10): 3312. DOI: 10.3390/nu13103312
 66. Pérez S, Taléns-Visconti R, Rius-Pérez S, et al. Redox signaling in the gastrointestinal tract. *Free Radic Biol Med*. 2017 Mar; 104: 75-103. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.048
 67. Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol Rev*. 2014 Apr; 94 (2): 329-54. DOI: 10.1152/physrev.00040.2012
 68. Ferrera MC, Labaki WW, Han MK. Advances in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annu Rev Med*. 2021 Jan 27; 72: 119-134. DOI: 10.1146/annurev-med-080919-112707
 69. Sverdén E, Agréus L, Dunn JM, Lagergren J. Peptic ulcer disease. *BMJ*. 2019 Oct 2; 367: l5495. DOI: 10.1136/bmj.l5495
 70. MacNee W. Systemic inflammatory biomarkers and comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med*. 2013; 45: 291-300.
 71. Bordin DS, Livzan MA, Gaus OV, et al. Drug-Associated Gastropathy: Diagnostic Criteria. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jun 29; 13 (13): 2220. DOI: 10.3390/diagnostics13132220
 72. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Nissaisorakarn P, et al. Association between *Helicobacter pylori* and end-stage renal disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2017 Feb 28; 23 (8): 1497-1506. DOI: 10.3748/wjg.v23.i8.1497
 73. Kalman RS, Pedrosa MC. Evidence-based review of gastrointestinal bleeding in the chronic kidney disease patient. *Semin Dial*. 2015 Jan-Feb; 28 (1): 68-74. DOI: 10.1111/sdi.12301
 74. Kaur A, Baqir SM, Jana K, Janga KC. Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients with End-Stage Renal Disease: The Link between Gut, Heart, and Kidneys. *Gastroenterol Res Pract*. 2023 May 8; 2023: 9986157. DOI: 10.1155/2023/9986157
 75. Mitic BP, Dimitrijevic ZM, Hosokawa K, et al. Platelet thrombus formation in patients with end-stage renal disease before and after hemodialysis as measured by the total thrombus-formation analysis system. *Int Urol Nephrol*. 2022 Oct; 54 (10): 2695-2702. DOI: 10.1007/s11255-022-03184-7
 76. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Nissaisorakarn P, et al. Association between *Helicobacter pylori* and end-stage renal disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2017 Feb 28; 23 (8): 1497-1506. DOI: 10.3748/wjg.v23.i8.1497
 77. Shin SP, Bang CS, Lee JJ, Baik GH. *Helicobacter pylori* Infection in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut Liver*. 2019 Nov 15; 13 (6): 628-641. DOI: 10.5009/gnl18517.
 78. Zizzi CF, Pellicano R, Biancone L. The relationship between *Helicobacter pylori* and chronic kidney disease: update 2020. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2020 Dec; 66 (4): 343-349. DOI: 10.23736/S1121-421X.20.02729-4
 79. Амиров Н.Б., Давлетшина Э.И., Васильева А.Г., Фатыхов Р.Г. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты» // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 6. – С.94–104. [Amirov NB, Davletshina EI, Vasilieva AG, Fatykhov RG. Postkovidnyy sindrom: mult'isistemnyye «defitsity» [Post-covid syndrome: multisystem «de cits»]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2021; 14 (6): 94–104. (In Russ)]. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14 (6).94-104
 80. Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Long-term gastrointestinal outcomes of COVID-19. *Nat Commun*. 2023 Mar 7; 14 (1): 983. DOI: 10.1038/s41467-023-36223-7
 81. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Mar; 21 (3): 133-146. DOI: 10.1038/s41579-022-00846-2
 82. Al-Aly Z, Agarwal A, Alwan N, Luyckx VA. Long COVID: long-term health outcomes and implications for policy and research. *Nat Rev Nephrol*. 2023 Jan; 19 (1): 1-2. DOI: 10.1038/s41581-022-00652-2
 83. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science*. 2022; 375: 1122–1127. DOI: 10.1126/science.abm8108
 84. Shih AR, Misdraji J. COVID-19: gastrointestinal and hepatobiliary manifestations. *Hum Pathol*. 2023 Feb; 132:39-55. DOI: 10.1016/j.humpath.2022.07.006
 85. Del Rio C, Collins LF, Malani P. Long-term Health Consequences of COVID-19. *JAMA*. 2020 Nov 3; 324 (17): 1723-1724. DOI: 10.1001/jama.2020.19719
 86. Liu Q, Mak JWY, Su Q, et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut*. 2022 Mar; 71 (3): 544-552. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325989
 87. Wang B, Zhang L, Wang Y, et al. Alterations in microbiota of patients with COVID-19: potential mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Apr 29; 7 (1): 143. DOI: 10.1038/s41392-022-00986-0
 88. Meringer H, Mehandru S. Gastrointestinal post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022; 19: 345–346. DOI: 10.1038/s41575-022-00611-z
 89. Marzoug BA. Gastrointestinal Tract and Kidney Injury Pathogenesis in Post-COVID-19 Syndrome. *Curr Diabetes Rev*. 2024; 20(4): e051023221787. DOI:10.2174/0115733998250889230919185305
 90. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol*. 2022 Feb; 23 (2): 210-216. DOI: 10.1038/s41590-021-01113-x
 91. Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol*. 2022; 23: 194–202. DOI: 10.1038/s41590-021-01104-y
 92. Goh D, Lim JCT, Fernáandez SB, et al. Case report: Persistence of residual antigen and RNA of the SARS-CoV-2 virus in tissues of two patients with long COVID. *Front Immunol*. 2022 Sep 5; 13: 939989. DOI: 10.3389/fimmu.2022.939989
 93. Cheung CCL, Goh D, Lim X, et al. Residual SARS-CoV-2 viral antigens detected in GI and hepatic tissues from five recovered patients with COVID-19. *Gut*. 2022 Jan; 71 (1): 226-229. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324280
 94. Merdad GA, Seadawi LE, Mustafa AA. Peptic ulcer associated with COVID-19 in Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2021 Sep; 42 (9): 1036-1040. DOI: 10.15537/smj.2021.42.9.20210224
 95. Mauro A, De Grazia F, Lenti MV, et al. Upper gastrointestinal bleeding in COVID-19 inpatients: Incidence and management in a multicenter experience from Northern Italy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021 May; 45 (3): 101521. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.07.025
 96. Safari S, Keyvani H, Malekpour Alamdari N, et al. Abdominal Surgery in Patients With COVID-19: Detection of SARS-CoV-2 in Abdominal and Adipose Tissues. *Ann Surg*. 2020 Sep 1; 272 (3): e253-e256. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004165

97. Melazzini F, Lenti MV, Mauro A, et al. Peptic Ulcer Disease as a Common Cause of Bleeding in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Am J Gastroenterol*. 2020 Jul 1; 115 (7): 1139-1140. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000710
98. He L, Zhao W, Zhou W, et al. An Emergency Surgery in Severe Case Infected by COVID-19 With Perforated Duodenal Bulb Ulcer. *Ann Surg*. 2020 Jul; 272 (1): e35-e37. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003958
99. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb; 14 (2): 115-125. DOI: 10.1038/nrendo.2017.104
100. Heidarpour M, Karami M, Hedayat P, Aminorroaya A. Two rare manifestations of primary hyperparathyroidism: paralysis and peptic ulcer bleeding. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017 Jul 10; 2017: 17-0059. DOI: 10.1530/EDM-17-0059
101. Efremidou EI, Liratzopoulos N, Papageorgiou MS, et al. Peptic ulcer perforation as the first manifestation of previously unknown primary hyperparathyroidism. *Case Rep Gastroenterol*. 2007 Jun 22; 1 (1): 21-6. DOI: 10.1159/000104224
102. Saleem M, Iftikhar H. A Rare Case of Acetaminophen Toxicity Leading to Severe Kidney Injury. *Cureus*. 2019 Jun 25; 11 (6): e5003. DOI: 10.7759/cureus.5003
103. Perforated gastric ulcer as the initial manifestation of hyperparathyroidism. Castle C, Tietjens J. *BMJ Case Rep*. 2021; 14: 0.
104. Moza D, Dasgupta K, Daskalopoulou S. Hypercalcemia and upper GI symptoms. *Can J Gen Inter Med* 2018; 13. DOI: 10.22374/cjgim.v13i2.224
105. Xie D, Hu K, Xian Y, et al. A life-threatening duodenal ulcer hemorrhage due to previously unknown primary hyperparathyroidism. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2018 Aug; 6 (3): 231-233. DOI: 10.1093/gastro/gow029
106. Castle C, Tietjens J. Perforated gastric ulcer as the initial manifestation of hyperparathyroidism. *BMJ Case Rep*. 2021 Apr 13; 14 (4): e240570. DOI: 10.1136/bcr-2020-240570
107. Kamada T, Satoh K, Itoh T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020. *J Gastroenterol*. 2021 Apr; 56 (4): 303-322. DOI: 10.1007/s00535-021-01769-0
108. Oh DJ, Yoon H, Kim HS, et al. The effect of rebamipide on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastroenteropathy: a multi-center, randomized pilot study. *Korean J Intern Med*. 2022 Nov; 37 (6): 1153-1166. DOI: 10.3904/kjim.2021.216
109. Shah N, Gossman W. Omeprazole. 2023 Feb 7. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024 Jan-. PMID: 30969608
110. Van Diepen S, Coulson T, Wang X, et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors versus histamine-2 receptor blockers in the cardiac surgical population: insights from the PEPTIC trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022 Jul 11; 62 (2): ezac124. DOI: 10.1093/ejcts/ezac124
111. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 765-771. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.94
112. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, et al. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA*. 2009; 301: 2120-2128. DOI: 10.1001/jama.2009.722
113. Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 784-790. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.89
114. Park CH, Kim EH, Roh YH, et al. The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9: e112558. DOI: 10.1371/journal.pone.0112558
115. Sierra F, Suarez M, Rey M, et al. Systematic review: proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26: 545-553. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03407.x
116. Tai SY, Chien CY, Wu DC, et al. Risk of dementia from proton pump inhibitor use in Asian population: a nationwide cohort study in Taiwan. *PLoS One*. 2017; 12: e0171006. DOI: 10.1371/journal.pone.0171006
117. Shah NH, LePendou P, Bauer-Mehren A, et al. Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. *PLoS One*. 2015; 10: e0124653. DOI: 10.1371/journal.pone.0124653
118. Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11: 483-490. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.12.011
119. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017; 152: 706-715. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.031
120. Hawkey C, Avery A, Coupland CAC, et al. Helicobacter pylori eradication for primary prevention of peptic ulcer bleeding in older patients prescribed aspirin in primary care (HEAT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2022 Nov 5; 400 (10363): 1597-1606. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01843-8
121. Kurlander JE, Barnes GD, Fisher A, et al. Association of Antisecretory Drugs with Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients Using Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med*. 2022 Oct; 135 (10): 1231-1243.e8. DOI: 10.1016/j.amjmed.2022.05.031
122. Yadlapati R. Impact of Helicobacter pylori Eradication on Incidence of Peptic Ulcer Bleeding in Patients Taking Regular Aspirin. *Gastroenterology*. 2023 May; 164 (6): 1017. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.11.047
123. Perisetti A, Sharma P. In older patients receiving aspirin, H pylori eradication reduced hospitalization or death due to peptic ulcer bleeding at 2.5 y. *Ann Intern Med*. 2023 Apr; 176 (4): JC45. DOI: 10.7326/J23-0011
124. Liuzzo G, Patrono C. Helicobacter pylori eradication as a gastroprotective strategy in elderly aspirin-treated subjects: established facts and unanswered questions. *Eur Heart J*. 2023 Mar 1; 44 (9): 711-712. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac808
125. Lee M, Baek H, Park JS, et al. Current Helicobacter pylori infection is significantly associated with subclinical coronary atherosclerosis in healthy subjects: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2018 Mar 2; 13 (3): e0193646. DOI: 10.1371/journal.pone.0193646
126. Zuin M, Rigatelli G, Del Favero G., et al. Coronary artery disease and Helicobacter pylori infection: Should we consider eradication therapy as cardiovascular prevention strategy? *Int J Cardiol*. 2016; 223: 711-712. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.011
127. Yang S, Xia YP, Luo XY, et al. Exosomal CagA derived from Helicobacter pylori-infected gastric epithelial cells induces macrophage foam cell formation and promotes atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol*. 2019 Oct; 135: 40-51. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.07.011
128. Pohjanen VM, Koivurova OP, Niemela SE, Karttunen RA, Karttunen TJ. Role of Helicobacter pylori and interleukin 6-174 gene polymorphism in dyslipidemia: a case-control study. *BMJ Open*. 2016; 6: e009987. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009987
129. Chmiela M, Gajewski A, Rudnicka K. Helicobacter pylori vs coronary heart disease – searching for connections.

- World J Cardiol. 2015 Apr 26; 7 (4): 187–203. DOI: 10.4330/wjc.v7.i4.187
130. Tomaszewska A, Gonciarz W, Rechcinski T, et al. Helicobacter pylori components increase the severity of metabolic syndrome and its hepatic manifestations induced by a high fat diet. *Sci Rep*. 2024 Mar 8; 14 (1): 5764. DOI: 10.1038/s41598-024-56308-7
131. Krupa A, Gonciarz W, Rusek-Wala P, et al. Helicobacter pylori Infection Acts Synergistically with a High-Fat Diet in the Development of a Proinflammatory and Potentially Proatherogenic Endothelial Cell Environment in an Experimental Model. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 25; 22 (7): 3394. DOI: 10.3390/ijms22073394
132. Xie Q, He Y, Zhou D, et al. Recent research progress on the correlation between metabolic syndrome and Helicobacter pylori infection. *PeerJ*. 2023 Jul 19; 11: e15755. DOI: 10.7717/peerj.15755
133. Jenkins H, Sakurai Y, Nishimura A, et al. Randomised clinical trial: Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-438 (vonoprazan), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 41: 636–648.
134. Jiang Y, Zhang R, Fang Y, et al. P-CAB versus PPI in the eradication of Helicobacter pylori: a systematic review and network meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2024 May 14; 17: 17562848241241223. DOI: 10.1177/17562848241241223
135. Kim GH. Proton pump inhibitor-related gastric mucosal changes. *Gut Liver* 2021; 15: 646–652.
136. Veettil SK, Sadoyu S, Bald EM, et al. Association of proton-pump inhibitor use with adverse health outcomes: A systematic umbrella review of meta-analyses of cohort studies and randomised controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* 2022; 88: 1551–1566.
137. Hart E, Dunn TE, Feuerstein S, Jacobs DM. Proton Pump Inhibitors and Risk of Acute and Chronic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study. *Pharmacotherapy*. 2019 Apr; 39 (4): 443-453. DOI: 10.1002/phar.2235

ЭТАПНАЯ РЕЗЕКЦИЯ ПЕЧЕНИ ПО ТЕХНОЛОГИИ ALPPS – ИННОВАЦИОННЫЙ МЕТОД ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНЬ

АНИСИМОВ АНДРЕЙ ЮРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; Scopus Author ID: 57190227316; Researcher ID: B-1467-2019; ELibrary ID: 260429; докт. мед. наук, профессор, член – корр РАЕН, заведующий кафедрой неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины Центра медицины и фармации Высшей школы медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420012, Казань, ул. Карла Маркса, 74 А. Тел.: +7 (843) 291-26-76. E-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru

МАВЛОНОВ ФАЙЗАЛИ БЕГИЧОНОВИЧ, ORCID ID: 0009-0008-6321-4168; канд. мед. наук, заместитель директора по клинической работе ГУ Национальный научный центр трансплантации органов и тканей человека Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан. 734000, Республика Таджикистан, Душанбе, ул. Маяковская, д. 2. E-mail: faizimavlon@mail.ru

Реферат. Введение. Послеоперационная острая печеночная недостаточность является грозным спутником обширной резекции печени у пациентов с метастазами колоректального рака в печени. Для стимуляции гиперплазии планируемого остатка печени была предложена хирургическая методика, получившая название Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy (ALPPS). **Цель исследования** – анализ и сравнение с результатами других авторов собственного клинического опыта этапной резекции печени по технологии ALPPS в комплексном хирургическом лечении множественных метастазов колоректального рака в печень. **Материал и методы.** В данном клиническом наблюдении была успешно применена двухэтапная резекция печени по технологии ALPPS для комплексного лечения пациента с множественными метастазами в печени низкодифференцированной аденокарциномы сигмовидной кишки в стадии IIIA (T2N1M0). После предшествующей химиотерапии, объем планируемого остатка печени составил менее 25%. **Результаты и их обсуждение.** Продолжительность первого этапа операции составила 210 минут, а интраоперационная кровопотеря – 450 мл. К восьмым суткам послеоперационного периода объем планируемого остатка печени увеличился на 9%, достигнув 38%. Второй этап вмешательства проведен через девять суток после первого. Его продолжительность составила 75 минут, а кровопотеря – 150 мл. На 16-е сутки после второго этапа операции пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии. Контрольная компьютерная томография, проведенная через три месяца после выписки, выявила увеличение остатка печени на 54% по сравнению с исходными размерами и отсутствие новых метастатических очагов. В дальнейшем пациент получал адьювантную полихимиотерапию. К сожалению, через 31 месяц после выполнения операции ALPPS, пациент скончался. Причиной смерти стал рецидив рака. **Заключение.** Представленное клиническое наблюдение демонстрирует успешное и полное завершение обширной билобарной резекции печени с достижением R0-резекции у пациента с множественными метастазами колоректального рака. Несмотря на благоприятный исход операции, рецидив рака привел к летальному исходу. **Ключевые слова:** метастазы колоректального рака в печень, хирургическое лечение, ALPPS, постгепатэктомическая печеночная недостаточность, планируемый остаток печени.

Для ссылки: Анисимов А.Ю., Мавлонов Ф.Б. Этапная резекция печени по технологии ALPPS – инновационный метод хирургического лечения множественных метастазов колоректального рака в печень // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 6. – С. 97–104. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).97-104.

STAGED LIVER RESECTION USING ALPPS TECHNOLOGY: AN INNOVATIVE SURGICAL TECHNIQUE FOR THE TREATMENT OF MULTIPLE COLORECTAL LIVER METASTASES

ANISIMOV ANDREY YU., ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; Scopus Author ID: 57190227316; Researcher ID: B-1467-2019; eLibrary ID: 260429; Dr. sc. med., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Emergency Aid and Simulation Medicine, Center of Medicine and Pharmacy, Higher School of Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, 74 A Karl Marx str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7 (843) 291-26-76. E-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru

MAVLONOV FAYZALY B., ORCID ID: 0009-0008-6321-4168; Cand. sc. med., Clinical Director, National Scientific Center for Transplantation of Human Organs and Tissues at the Ministry of Health and Social Protection of the Republic of Tajikistan. 2 Mayakovskaya str., 734000 Dushanbe, Republic of Tajikistan. E-mail: faizimavlon@mail.ru

Abstract. Introduction. Postoperative acute liver failure is a life-threatening companion of extensive liver resection in patients with colorectal liver metastases. A surgical technique called Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS) has been proposed to induce hyperplasia of the planned liver remnant. **Aim.** The aim of the study is to analyze our own clinical experience of staged liver resection using the ALPPS technique in the complex surgical treatment of multiple colorectal liver metastases to the liver and compare it with other authors' results. **Materials and Methods.** In this clinical observation, two-stage liver resection using the ALPPS technique was successfully used in the complex treatment of a male patient with multiple liver metastases of low-differentiated sigmoid colon adenocarcinoma, stage IIIA (T2N1M0). Upon prior chemotherapy, the planned liver remnant volume was less than 25%. **Results and Discussion.** Duration of the first stage of surgery was 210 minutes, and intraoperative blood loss was 450 ml. By the eighth day of the postoperative period, the volume of the planned liver remnant increased by 9%, reaching 38%. The second stage of intervention was performed nine days after the first one. Its duration was 75 minutes, and blood loss was 150 ml. On the 16th day after the second stage of the surgery, the patient was discharged from the hospital in satisfactory condition. A control CT scan performed three months after discharge revealed a 54% increase in the liver remnant compared to its initial size and no new metastatic foci. The patient subsequently received adjuvant polychemotherapy. Unfortunately, 31 months after performing the ALPPS surgery, the patient died. The death was caused by cancer recurrence. **Conclusions.** The presented clinical observation demonstrates the successful and complete completion of extensive bilobar liver resection with achievement of R0-resection in a patient with multiple colorectal liver metastases. Despite the favorable surgical outcome, cancer recurrence was fatal. **Keywords:** colorectal liver metastases, surgical treatment, ALPPS, post-hepatectomy liver failure, planned liver remnant. **For reference:** Anisimov AY, Mavlonov FB. Staged liver resection using ALPPS technology: An innovative surgical technique for the treatment of multiple colorectal liver metastases. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (6): 97-104. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).97-104.

Введение. Колоректальный рак – второе в мире по распространенности у женщин и третье у мужчин злокачественное новообразование пищеварительной системы [1]. Ежегодно от колоректального рака в мире умирает около 900000 человек. Это делает его четвертым самым смертоносным видом рака [2]. Около 15-25% больных колоректальным раком на момент первичной диагностики имеют метастазы в печени [3]. Расширенная резекция, когда отсутствие опухолевого роста в хирургических полях по линии резекции диктует удаление большей части печени для достижения безопухолевых границ резекции (R0), была и остается радикальным методом хирургического лечения пациентов с метастазами колоректального рака в печени [4].

В то же время при малом объеме будущего планируемого остатка печени (ПОП) его функциональный резерв оказывается недостаточным для покрытия метаболических потребностей организма. Кроме того, современная предоперационная химиотерапия у пациентов с колоректальными метастатическим поражением может спровоцировать побочные эффекты, в виде неалкогольного стеатогепатита, с повышенным риском возникновения дисфункции остатков печени [5]. В итоге послеоперационная острая печеночная недостаточность является грозным спутником обширной резекции печени [6]. В такой клинической ситуации для резекции печени подходят не более 20% пациентов [7].

Для того чтобы предотвратить развитие послеоперационной печеночной недостаточности, необходимо сохранить объем ремнанта, по крайней мере не менее 25% от общего объема печени у здоровых людей и не менее 40% у больных с исходно склерозированной печенью, или у тех, кто получил высокие дозы химиотерапии [8].

Увеличить процент резектабельности возможно с помощью перевязки или эмболизации воротной вены или двухэтапной резекции печени [9].

Однако эти методики, к сожалению, не могут обеспечить эффективную компенсаторную гипертрофию будущего остатка печени и связаны с риском

прогрессирования опухоли в интервале времени ожидания второго этапа. Перевязка или эмболизация воротной вены требуют 4-8 недель ожидания, прежде чем после повторной оценки опухоль может быть безопасно удалена [10]. При двухэтапной резекции печени, когда удаление колоректальных метастазов в одной доле сопровождается вторым этапом резекции в контралатеральной доле, время ожидания между этапами с химиотерапией или без нее составляет 8-12 недель [11].

Для стимуляции гиперплазии ПОП и уменьшения интервала между этапами была предложена хирургическая методика, получившая название Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy (ALPPS) [12]. Впервые ее выполнил в 2007 году в Регенсбурге (Германия) Hans J. Schlitt [13]. В тот период новая методика не была опубликована. Она была лишь неофициально сообщена автором некоторым коллегам. Несмотря на это, она была быстро принята и апробирована многими хирургами Германии [14].

В 2011 году на девятом конгрессе E-АНРВА в Кейптауне (Южная Африка) Hauke Lang представил постер с тремя клиническими наблюдениями. Это было первое официальное сообщение о новом подходе [15].

После публикации в 2012 году в журнале *Annals of Surgery* двадцати пяти клинических наблюдений из пяти немецких центров, метод стал известен во всем мире [16].

На первом этапе ALPPS удаляют метастазы в левой доле печени, перевязывают правую ветвь воротной вены, а печень разделяют по линии Cantlie. В отличие от классической гемигепатэктомии, правая доля, несущая опухоль, остается *in situ*. Кровоснабжение она получает через правую печеночную артерию. Сохраняются и венозный отток через печеночные вены и билиарный отток через правый печеночный проток. Второй этап выполняют через 7-15 суток после первого после регенерации и гипертрофии будущего остатка левой доли печени. Во время второго этапа пересекают правую печеночную

артерию, правый печеночный желчный проток и правую, а иногда и среднюю печеночные вены. Правую долю печени, несущую опухоль, удаляют [17].

В публикациях последних лет появились сообщения об успешном и безопасном выполнении многочисленных модификаций процедуры ALPPS. Они предусматривают различные варианты миниинвазивной лапароскопической или роботизированной ALPPS; частичной или полной транссекции паренхимы печени; турникетной, РЧА или микроволновой техники транссекции паренхимы печени; различных объемов резекции печени и т.д. [18]. Все они направлены на уменьшение осложнений и летальности по сравнению со стандартной методикой [19].

Исходя из изложенного выше, **целью исследования** явился анализ и сравнение с результатами других авторов собственного клинического опыта этапной резекции печени по технологии ALPPS в комплексном хирургическом лечении множественных метастазов колоректального рака в печень.

Клиническое наблюдение.

Пациент Ш., (МКСБ № 2581), 1980 года рождения. Жалобы на общую слабость, отсутствие аппетита, недомогание, потерю веса на 18 кг за 10 предыдущих месяцев. За девять месяцев до обращения в другую больницу была выполнена левосторонняя гемиколэктомия по поводу низкодифференцированной аденокарциномы сигмовидной кишки в стадии IIIA (T2N1M0). После операции получал адьювантную химиотерапию 5-фторурацилом и лейковорином. Сначала в течение шести недель еженедельным болюсом. Далее тремя циклами каждые восемь недель.

На компьютерной томографии выявлена негативная динамика: множественные метастазы в SII, SIY, SY, SYI, SYII и SYIII сегментах печени. В то же время признаков локального рецидива на фиброколоноскопии и PKT малого таза не найдено. По данным предоперационного МРТ-сканирования объем предполагаемого остатка печени составил бы менее 25%. Все это привело к решению о выполнении обширной билобарной резекции печени по методике ALPPS.

Операция была проведена в два этапа. На первом этапе предварительно был выполнен доступ в брюшную полость по типу «мерседес» (рис. 1).

Далее выполнено интраоперационное УЗИ печени. При этом верифицированы множественные метастазы размерами от 1,5 до 3,5 см в диаметре в SII, SIY, SY, SYI, SYII и SYIII сегментах печени по ее висцеральной поверхности (рис. 2).

Объем ПОП, с учетом клинических данных, результатов предоперационного МРТ-сканирования и интраоперационного УЗИ печени составляет менее 25%. Для стимуляции гиперплазии ПОП было принято решение выполнить двухэтапную резекцию печени по методике ALPPS.

Сначала была выполнена атипичная резекция SII печени с метастазом. Размер последнего составил около 3,0 см в диаметре. Затем была выполнена типичная холецистэктомия «от шейки». После этого проведена лимфодиссекция печеночно-двенадцатиперстной связки с мобилизацией ее сосудистых и протоковых структур (рис. 3).

Далее была выделена, перевязана и пересечена правая ветвь воротной вены (рис. 4).

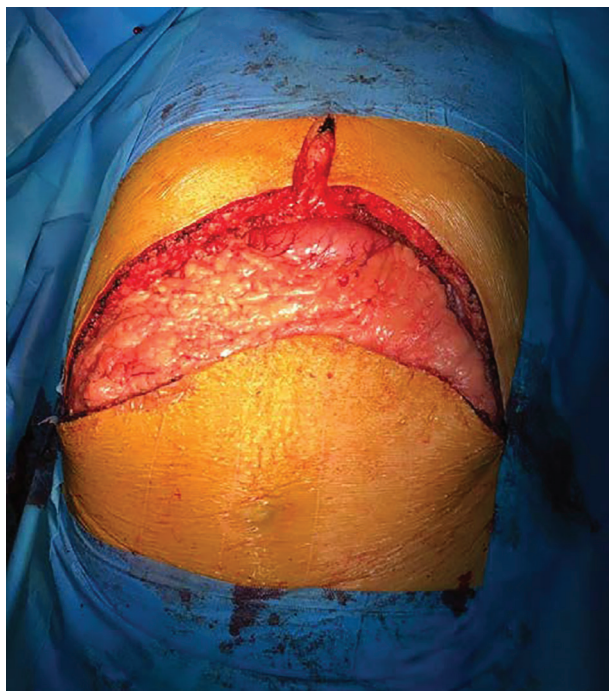


Рис. 1. Интраоперационное фото.
Доступ в брюшную полость типа «мерседес»
Figure 1. Intraoperative photo.
Abdominal access using the Benz incision technique



Рис. 2. Интраоперационное фото.
Множественные метастазы в SII, SIY, SY, SYI, SYII
и SYIII сегментах печени
Figure 2. Intraoperative photo. Multiple metastases in liver
segments sII, sIV, sV, sVI, sVII, and sVIII

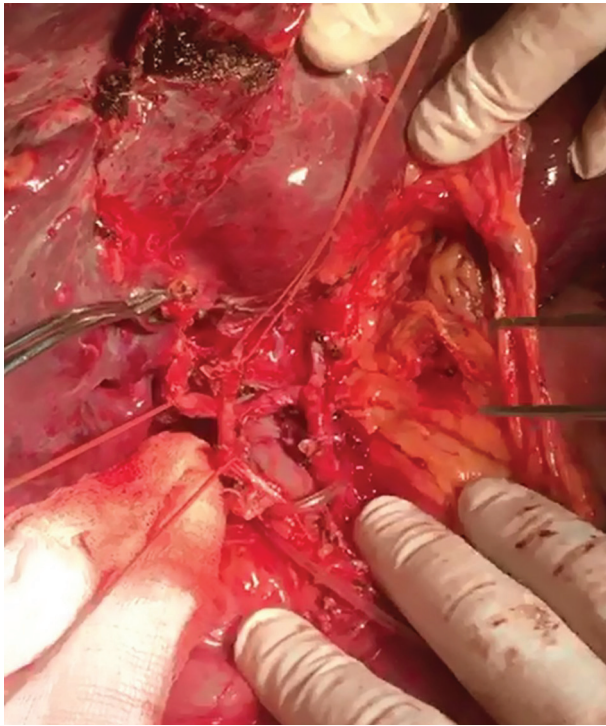


Рис. 3. Интраоперационное фото. Выполнена лимфодиссекция печеночно-двенадцатиперстной связки с мобилизацией ее сосудистых и протоковых структур
 Figure 3. Intraoperative photo. Lymphodissection of the hepatic-duodenal ligament, its vascular and ductal structures being mobilized

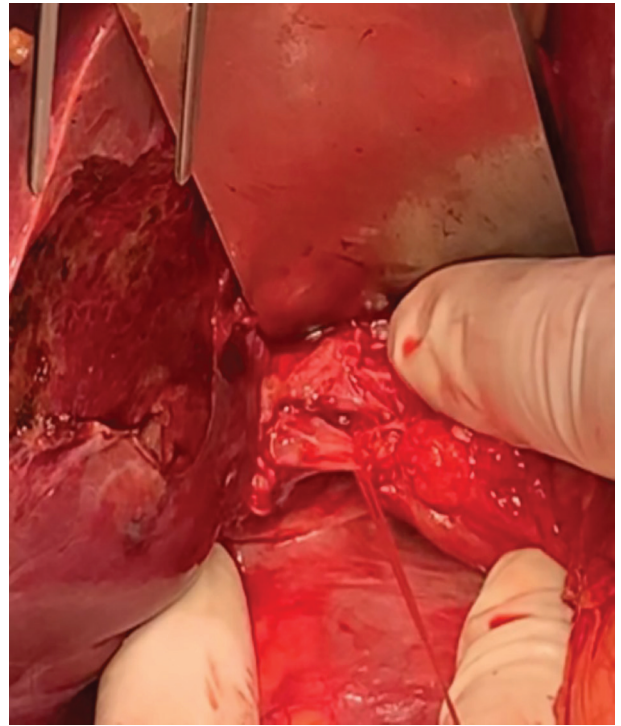


Рис. 4. Интраоперационное фото. Выделена и перевязана правая ветвь воротной вены
 Figure 4. Intraoperative photo. The right portal vein is isolated and ligated

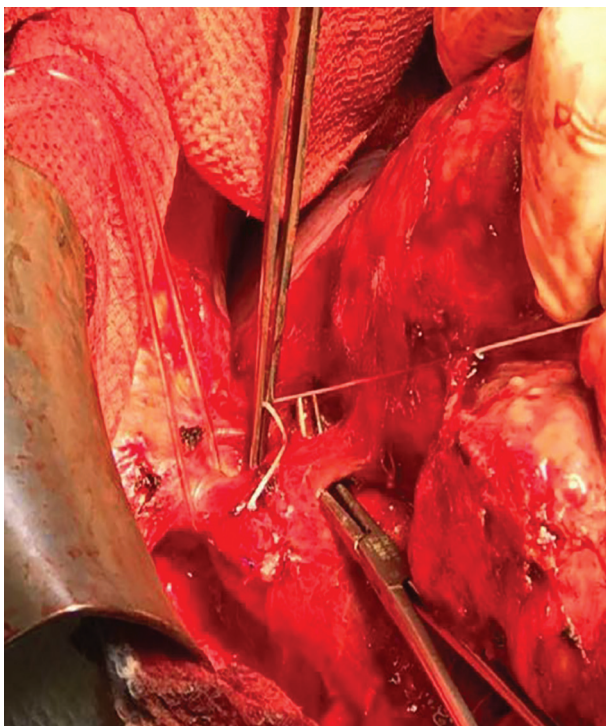


Рис. 5. Интраоперационное фото. Выделена и взята на «держалку» правая печеночная вена
 Figure 5. Intraoperative photo. The right hepatic vein is isolated and anchored with a "stay suture"

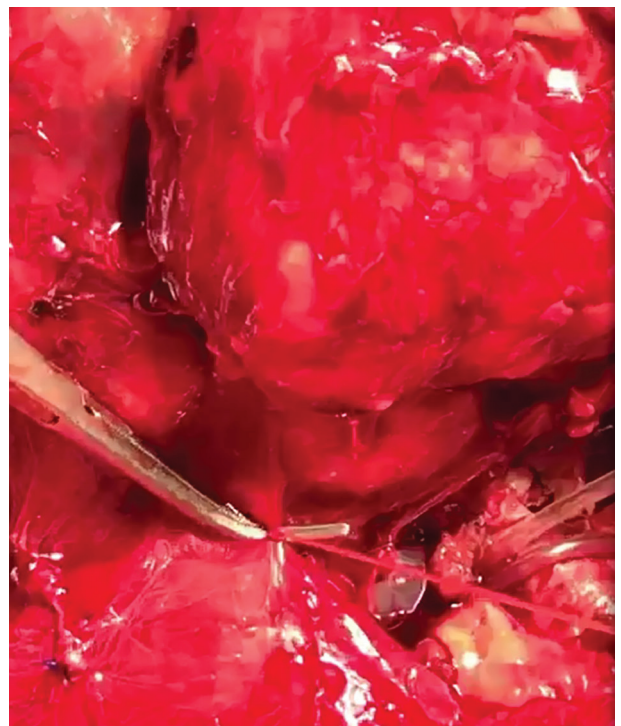


Рис. 6. Интраоперационное фото. Перевязка короткой печеночной вены
 Figure 6. Intraoperative photo. Ligation of the short hepatic vein

После этого были выделены и взяты на «держалки» правая печеночная вена и ветвь средней печеночной вены, дренирующая SIY (рис. 5).

В последующем были клипированы и пересечены все мелкие короткие печеночные вены. При этом вена SI была сохранена. Таким образом правая доля печени была мобилизована от нижней полой вены (рис. 6).

После выполнения маневров Pringle и Hanging печень была разделена по линии Cantlie электрохирургическим методом. Использовали аппарат LigaSure. Трубоччатые структуры печени перевязали по линии резекции (рис. 7).

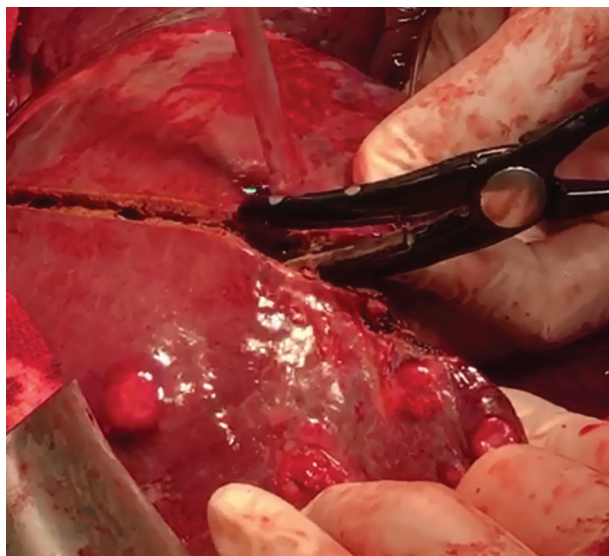


Рис. 7. Интраоперационное фото. Разделение печени по линии Cantlie аппаратом LigaSure
Figure 7. Intraoperative photo. Division of the liver along the Cantlie line using the LigaSure device

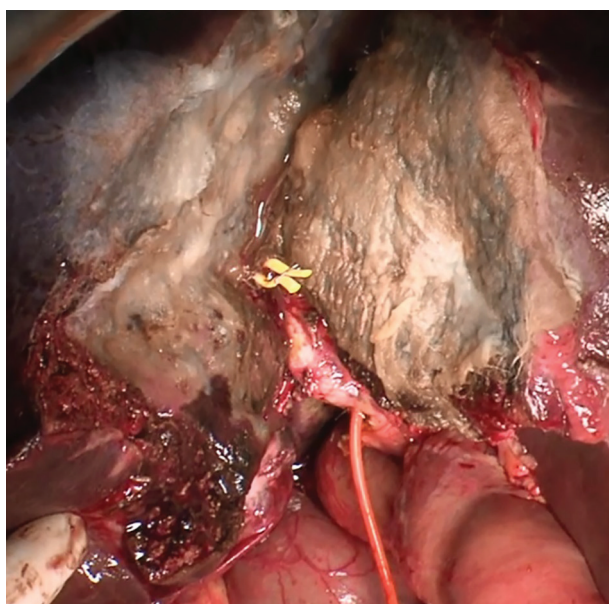


Рис. 8. Интраоперационное фото. Поверхность печени по линии резекции покрыта гемостатическими пластинами Тахокомб
Figure 8. Intraoperative photo. The liver surface along the resection line is covered with Tachocomb hemostatic plates

По резекционной линии поверхность печени была покрыта гемостатическими пластинами Тахокомб (рис. 8).

Таким образом первый этап операции был выполнен без осложнений. Объем крови, потерянной во время этого этапа операции, составил 450 мл. Операция длилась 210 минут.

На восьмые сутки после первой операции выполнили МРТ брюшной полости для оценки объема ПОП. Степень гипертрофии ПОП рассчитали по формуле: $[(\text{ПОП ALPPS} - \text{ПОП ИСХ})/\text{ПОП ИСХ}] \times 100$ [20]. При этом установлена адекватная гипертрофия остающейся паренхимы печени. Объем ПОП на восьмые сутки послеоперационного периода составил 38%. Это позволило на девятые сутки послеоперационного периода перейти ко второму этапу вмешательства. При этом релапаротомию выполнили через первоначальный доступ. В правом подреберье находились рыхлые спайки, в умеренном количестве фибрин, около 300 мл желчи (рис. 9).

После разделения спаек были пересечены с прошиванием правая печеночная вена и ветвь средней печеночной вены, дренирующая SIY; правая печеночная артерия; артерия, идущая к SIY; правый долевой печеночный проток и проток SIY. После этого правую долю печени с SIY удалили из брюшной полости. Макроскопическая картина удаленной части печени представлена на рисунках 10 и 11.

На завершающем этапе операции двухпросветный полихлорвиниловый трубчатый дренаж подвели в правое поддиафрагмальное пространство. Объем крови, потерянной во время этого этапа операции, составил 150 мл. Операция длилась 75 минут.

В послеоперационном периоде у пациента было обнаружено желчеистечение из резецированной области печени через дренажную трубку (I степень Clavien—Dindo, класс, A — ISGLS) [21].

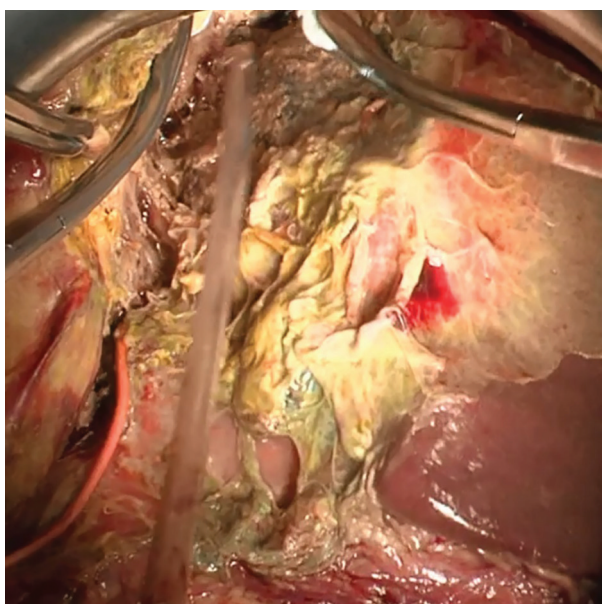


Рис. 9. Интраоперационное фото. Рыхлые спайки, фибрин, желчь в подпеченочном пространстве по линии транссекции
Figure 9. Intraoperative photo. Loose adhesions, fibrin, and bile in the subhepatic space along the transection line



Рис. 10. Макропрепарат удаленной правой доли печени с SIY
Figure 10. Macro preparation of the removed right liver lobe with sIV

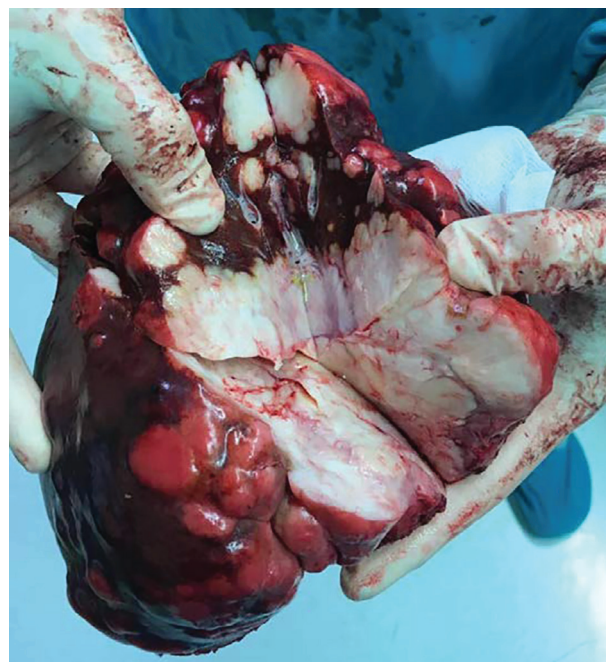


Рис. 11. Макропрепарат удаленной части печени на разрезе
Figure 11. Macro preparation of the removed liver part on the section

Через двенадцать дней после операции желчеистечение прекратилось самостоятельно. На шестнадцатый день после второго этапа операции пациент был выписан в удовлетворительном состоянии.

Компьютерная томография через три месяца после выписки показала увеличение остаточной части печени на 54% и отсутствие новых метастазов. Больной получал адьювантную полихимиотерапию по индивидуально подобранной схеме. В итоге пациент скончался через тридцать один месяц после процедуры ALPPS.

Обсуждение. Реальным шансом получить длительную выживаемость у пациентов с опухолью печени или метастазами из других первичных видов рака является радикальная резекция печени. В противном случае медиана выживаемости составляет менее 6,9 месяцев [1]. Процедуру ALPPS можно рассматривать как альтернативную у пациентов с опухолями печени, которые не имеют достаточного количества остаточной ткани печени после операции. Основная цель ALPPS – избежать послеоперационной печеночной недостаточности, а также добиться резекции R0 с положительными онкологическими исходами [22].

Концепция ALPPS основана на полной деваскуляризации воротного бассейна опухолесодержащей доли печени с сохранением, однако артериальной притока. Это приводит к ускоренной гипертрофии контралатеральной доли печени на 40–160% за 6–9 суток. За такой короткий период серьезная прогрессия опухоли маловероятна, а резекция R0 может быть выполнена без больших технических проблем без риска развития тяжелой послеоперационной печеночной недостаточности [1]. Таким образом, быстрая гипертрофия ПОП, индуцированная первой

стадией ALPPS, позволяет выполнить обширную резекцию печени в течение нескольких дней во время одного пребывания в стационаре, минимизируя последствия, связанные с развитием спаек [23]. В то же время, частота развития послеоперационной печеночной недостаточности после ALPPS составляет от 7 до 30%, а 90-дневная летальность достигает 8,8%. У 75% умерших пациентов основной причиной летальности, по-прежнему, является послеоперационная печеночная недостаточность [24].

Точный отбор пациентов является одним из наиболее важных факторов снижения летальности [25].

Пациенты моложе 60 лет с гепатоцеллюлярной карциномой или с метастазами колоректального рака в печень, имеют более благоприятный прогноз после ALPPS, чем пациенты с раком желчного пузыря или холангиокарциномой [26].

Практически всем больным удается выполнить второй этап, то есть эффективность методики приближается к 100% [27]. Длительность первого этапа операции составляет 300 минут, а второго – 260 минут, без необходимости переливания крови [28].

Среднее время между первым и вторым этапом процедуры ALPPS составляет $10,8 \pm 2,9$ дня. Средняя продолжительность пребывания в стационаре от 16,0 до $24,1 \pm 13,3$ дня [29].

Общая выживаемость и безрецидивная выживаемость через 1 год составили 78% и 67%, а через 2 года – 63% и 40% соответственно [30].

Оппоненты ALPPS утверждают, что показатели осложнений и летальности после этой операции выше, чем после стандартных двухэтапных операций [31].

Из-за этого сейчас нет единого мнения о том, какое место должно занимать ALPPS в лечении

пациентов с объемными образованиями печени, даже при небольшом остаточном объеме паренхимы органа [18]. Для минимизации частоты осложнений необходимы дальнейшие исследования в совершенствовании отбора пациентов, хирургической техники процедуры и методов периоперационного ведения.

Исходя из выше сказанного, мы решили поделиться нашим клиническим опытом успешного применения ALPPS. На наш взгляд, представленное клиническое наблюдение демонстрирует 100% завершенность операции с достижением R0-резекции.

Выводы. ALPPS – это осуществимый, но хирургически сложный подход к лечению неоперабельных билобарных метастазов в печени при колоректальном раке. С точки зрения безрецидивной и общей выживаемости, ALPPS обеспечивает хорошие онкологические исходы. В то же время отдаленные результаты ALPPS в настоящее время остаются неизвестными из-за новизны методики. Для достижения хороших послеоперационных результатов необходим правильный отбор пациентов и мультидисциплинарный подход в предоперационном и послеоперационном лечении.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wen XD, Xiao L. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy in the treatment of colorectal cancer liver metastases. *World J Gastrointest Surg.* 2021; 13 (8): 814-821. DOI: 10.4240/wjgs.v13.i8.814
2. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al. Colorectal cancer. *Lancet.* 2019; 394 (10207): 1467–1480. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0
3. Popescu GA, Alexandrescu ST, Grigorie RT, et al. GOOD TO KNOW: The ALPPS Procedure - Embracing a New Technique. *Chirurgia (Bucur).* 2017; 112 (3): 332-341. DOI: 10.21614/chirurgia.112.3.332
4. de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg.* 2009; 250 (3): 440–448. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b4539b
5. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2004; 15 (3): 460-6. DOI: 10.1093/annonc/mdh095
6. Alvarez FA, Iñiesta J, Lastiri J, et al. New method of hepatic regeneration. *Cir Esp.* 2011; 89 (10): 645-649. DOI: 10.1016/j.ciresp.2011.08.001
7. Truant S, Baillet C, Millet G, et al. ALPPS: a new technique of major liver resection for non resectable colorectal liver metastases. *Hepato-Gastro & Oncologie Digestive.* 2015; 22 (6): 506-512. DOI: 10.1684/hpg.2015.1169
8. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, et al. How Much Remnant Is Enough in Liver Resection? *Dig Surg.* 2012; 29 (1): 6-17. DOI: 10.1159/000335713
9. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery.* 1990; 107 (5): 521-527. PMID: 2333592
10. Adam R, Laurent A, Azoulay D, et al. Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg.* 2000; 232 (6): 777-85. DOI: 10.1097/0000658-200012000-00006
11. Schadde E, Ardiles V, Slankamenac K, et al. ALPPS offers a better chance of complete resection in patients with primarily unresectable liver tumors compared with conventional-staged hepatectomies: results of a multicenter analysis. *World J Surg.* 2014; 38 (6): 1510-1519. DOI: 10.1007/s00268-014-2513-3
12. de Santibanes E, Clavien PA. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the «ALPPS» approach. *Ann Surg.* 2012; 255 (3): 415-417. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318248577d
13. Schlitt HJ, Hackl C, Lang SA. «In-Situ Split» Liver Resection/ALPPS – Historical Development and Current Practice. *Visc Med.* 2017; 33 (6): 408-412.
14. Yang C, Rahbari NN, Mees ST, et al. Staged resection of bilobar colorectal liver metastases: surgical strategies. *Langenbecks Arch Surg.* 2015; 400 (6): 633-640. DOI: 10.1007/s00423-015-1310-2
15. Baumgart J, Lang S, Lang H. A new method for induction of liver hypertrophy prior to right trisectionectomy: a report of three cases. *HPB (Oxford)* 2011; 13 (2): 71–72.
16. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg.* 2012; 255 (3): 405-414. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5
17. Liu Y, Yang Y, Gu S, Tang K. A systematic review and meta-analysis of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) versus traditional staged hepatectomy. *Medicine.* 2019; 98 (15): e15229. DOI: 10.1097/MD.00000000000015229
18. Восканян С.Э., Чучуев Е.С., Артемьев А.И., [и др.]. Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy (ALPPS) в лечении очаговых образований печени // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* – 2018. – № 2. – С.39-44. [Voskanyan SAe, Chuchuev ES, Artem'ev AI, et al. Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy (ALPPS) – v lechenii ochagovish obrazovaniy pecheni [Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy (ALPPS) in focal liver diseases management]. *Shirurgiya: Ghurnal imeni NI Pirogova [Pirogov Russian Journal of Surgery].* 2018; 2: 39-44. (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia2018239-44
19. Lang H, de Santibanes E, Schlitt HJ, Malago M, et al. 10th anniversary of ALPPS-lessons learned and quo Vadis. *Ann Surg.* 2019; 269 (1): 114–119. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002797
20. Анисимов А.Ю., Ибрагимов Р.А., Андреев А.И. Использование ALPPS в комплексном лечении большого колоректального рака с метастазами в печени // *Таврический медико-биологический вестник.* – 2022. – Т. 25, № 2. – С.138-146. [Anisimov AY, Ibragimov RA, Andreev AI. Ispolzovanie ALPPS v kompleksnom lechenii bolnogo kolorektalnim rakom s metastazami v pecheni [Use of ALPPS in the complex treatment of a patient with colorectal cancer with liver metastases]. *Tavricheskii medico-biologicheskii vestnik [Tavrichesky Medico-Bio-*

- logical Bulletin]. 2022; 25 (2): 138-146. (In Russ.)). DOI: 10.37279/2070-8092-2022-25-2-138-146
21. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of Surgical Complications. A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *An of Surg.* 2004; 240 (2): 205-213. DOI:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
 22. Rahbari N, Garden O, Padbury R, et al. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery. *Surg.* 2011; 149 (5): 713-724. DOI:10.1016/j.surg.2010.10.001
 23. Selmani R, Karadzov Z, Begovic G, et al. ALPPS Procedure for the Treatment of Bilobar Multiple Liver Metastasis from Colorectal Cancer: First Case in RN Macedonia. *Sec of Med Sci.* 2023; 44 (3): 97-106. DOI:10.2478/prilozi-2023-0053
 24. Schadde E, Raptis DA, Schnitzbauer AA, et al. Prediction of Mortality After ALPPS Stage-1: An Analysis of 320 Patients from the International ALPPS Registry. *Ann Surg.* 2015; 262 (5): 780-786. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001450
 25. Schadde E, Ardiles V, Robles-Campos R, et al. ALPPS Registry Group; Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry. *Ann Surg.* 2014; 260 (5): 829-838. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000947
 26. Chan ACY, Lo CM. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS)-pushing the envelope in modulation of future liver remnant before major hepatectomy. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2020; 9 (1): 80-82. DOI: 10.21037/hbsn.2019.10.28
 27. Скипенко О.Г., Чардаров Н.К., Багмет Н.Н., [и др.]. ALLPS – двухэтапная резекция печени у больных с метастазами колоректального рака // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – № 9. – С.23-29. [Skipenko OG, Chardarov NK, Bagmet NN, et al. ALLPS – dvushetapnaya rezekciya pecheni u bolnish s metastazami kolorektalnogo raka [Associated liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) — new opportunity in two-stage liver resection in patients with colorectal cancer metastases]. *Shirurgiya: Ghurnal imeni NI Pirogova [Pirogov Russian Journal of Surgery].* 2014; 9: 23-29. (In Russ.)].
 28. Baili E, Tsilimigras DI, Moris D, et al. Technical modications and outcomes after Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS) for primary liver malignancies: A systematic review. *Surgical Oncology.* 2020; 33: 70-80. DOI: 10.1016/j.suronc.2020.01.010
 29. Vivarelli M, Vincenzi P, Montalti R, et al. ALPPS Procedure for Extended Liver Resections: A Single Centre Experience and a Systematic Review. *PLoS One.* 2015; 10 (12): e0144019. DOI: 10.1371/journal.pone.0144019
 30. Alvarez FA, Ardiles V, de Santibañes M, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy oers high oncological feasibility with adequate patient safety: a prospective study at a single center. *Ann Surg.* 2015; 261 (4): 723-32. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001046
 31. Truant S, Scatton O, Dokmak S, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): Impact of the inter-stages course on morbidity and implications for management. *EJSO.* 2015; 41 (5): 674-682. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.01.004

ПРИМЕНЕНИЕ РАСЧЕТОВ В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ СТАТИЧЕСКОЙ ДЕФОРМАЦИИ ПЕРЕДНЕГО ОТДЕЛА СТОПЫ (клинический случай)

ЛЕОНОВА СВЕТЛАНА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-3675-6355; докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Россия, 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.

Тел. 8-395-229-03-44. E-mail: svetlana.leonova.1963@mail.ru

УСОЛЬЦЕВ ИВАН ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4175-8403; канд. мед. наук, научный сотрудник

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Россия, 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.

Тел. 8-395-229-03-44. E-mail: ivu38@mail.ru

КОСАРЕВА МАРИЯ АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-0530-3409; младший научный сотрудник ФГБНУ

«Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Россия, 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.

Тел. 8-395-229-03-44. E-mail: mary.good.mary@yandex.ru

ВАСИЛЬЕВ ВЯЧЕСЛАВ ЮРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-7545-4419; заведующий травматолого-ортопедическим

отделением № 2 ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Россия, 664003, Иркутск,

ул. Борцов Революции, 1. Тел. 8-395-229-03-44. E-mail: coxa_vara@mail.ru

Реферат. Введение. Изучение вопросов оперативного лечения разных видов статических деформаций переднего отдела стопы, неблагоприятных исходов, позволило выявить недостатки методов коррекции с использованием остеотомий плюсневых костей, одним из которых является отсутствие проведения предоперационных расчетов необходимой реконструкции. **Цель** – продемонстрировать применение расчетов необходимых для реконструкции переднего отдела стопы величин на примере лечения пациентки с сочетанием деформации первого и второго пальцев. **Материал и методы.** Представлен клинический пример успешного применения нового способа оперативного лечения молоткообразного второго пальца, сочетающегося с hallux valgus, включающего предварительные точные расчеты величины, на которую необходимо укоротить плюсневую кость и величины смещения ее головки в сторону наклона пальца. **Результаты и их обсуждение.** У пациентки, 63 лет, на основании клинического и рентгенологического обследования была определена нефиксированная молоткообразная деформация второго пальца стопы, сопровождающаяся наружным отклонением пальца в плюснефаланговом суставе и метатарзалгией под головкой второй плюсневой кости, и деформация первого пальца – hallux valgus третьей степени. Было рекомендовано и проведено оперативное вмешательство. Для устранения деформации первого пальца успешно использовали авторскую технологию. Коррекция деформации второго пальца по разработанному способу включала дооперационный расчет величин необходимого укорочения второй плюсневой кости и смещения ее головки, разметку двух параллельных линий на расстоянии рассчитанного укорочения и выполнение по ним остеотомий второй плюсневой кости под разными углами с удалением свободного костного фрагмента, сопоставление дистального и проксимального фрагментов, латеральное смещение головки плюсневой кости, фиксацию винтом. Применение предварительных точных расчетов, позволяющих уменьшить длину плюсневой кости на необходимую величину и сместить ее головку в сторону наклона пальца в плюснефаланговом суставе, обеспечивает коррекцию молоткообразного второго пальца, устранение сгибательного положения пальца в проксимальном межфаланговом суставе, разгибательного положения и наружного отклонения пальца в плюснефаланговом суставе, метатарзалгии. **Выводы.** Использование нового оперативного способа лечения молоткообразного второго пальца стопы, включающего предварительные расчеты и выполнение двух остеотомий по размеченным линиям, позволяет достигнуть хорошего результата, нормального соотношения длин плюсневых костей, оптимально перераспределить нагрузку на головки плюсневых костей, устранить боль в переднем отделе стопы и проявления метатарзалгии, предупредить образование переходной метатарзалгии и рецидива деформации.

Ключевые слова: статические деформации переднего отдела стопы, молоткообразный палец, остеотомии плюсневой кости.

Для ссылки: Леонова С.Н., Усольцев И.В., Косарева М.А., Васильев В.Ю. Применение расчетов в реконструктивной хирургии статической деформации переднего отдела стопы (клинический случай) // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 6. – С. 105–111. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).105-111.

USING CALCULATIONS IN THE RECONSTRUCTIVE SURGERY OF STATIC FOREFOOT DEFORMITY (case report)

LEONOVA SVETLANA N., ORCID ID: 0000-0003-3675-6355; Dr. sc. med., Senior Researcher at Irkutsk Science Centre of Surgery and Traumatology, 1 Bortsov Revolutsii str., 664003 Irkutsk, Russia. Tel. +7-395-229-03-44.

E-mail: svetlana.leonova.1963@mail.ru

USOLTSEV IVAN V., ORCID ID: 0000-0002-4175-8403; Cand. sc. med., Researcher at Irkutsk Science Centre of Surgery and Traumatology, 1 Bortsov Revolutsii str., 664003 Irkutsk, Russia. Tel. +7-395-229-03-44. E-mail: ivu38@mail.ru

KOSAREVA MARIYA A., ORCID ID: 0000-0003-0530-3409; Junior Researcher at Irkutsk Science Centre of Surgery and Traumatology, 1 Bortsov Revolutsii str., 664003 Irkutsk, Russia. Tel. +7-395-229-03-44.

E-mail: mary.good.mary@yandex.ru

VASILEV VYACHESLAV Y., ORCID ID: 0000-0001-7545-4419; Head of the Department of Traumatology and Orthopedy No. 2, Irkutsk Science Centre of Surgery and Traumatology, 1 Bortsov Revolutsii str., 664003 Irkutsk, Russia.

Tel. +7-395-229-03-44. E-mail: coxa_vara@mail.ru

Abstract. Introduction. Studying the matters of surgically treating various forefoot static deformities and their poor outcomes revealed the shortcomings of correction methods using metatarsal osteotomies, one of which is the lack of preoperative calculations of the necessary reconstruction. **The aim** is to demonstrate how to use calculations necessary for the forefoot reconstruction, exemplified by treating a female patient with a combination of the first- and second-toe deformities. **Materials and Methods.** A clinical case is presented demonstrating the successful application of a new surgical technique to correct the second hammer toe combined with hallux valgus, including the exact calculations of the required values of shortening the metatarsal bone and of laterally displacing its head towards the toe deviation. **Results and Discussion.** In a 63-year-old female patient, based on clinical and X-ray examinations, a mobile hammer toe deformity was determined, accompanied by a lateral toe deviation in the metatarsophalangeal joint and metatarsalgia under the head of the second metatarsal bone, and a deformity of the first toe, i.e., hallux valgus. Surgery was recommended and performed. To correct the first toe deformation, the proprietary technology was successfully used. Correction of the second toe deformation included preoperative calculations of the values required for shortening the second metatarsal bone and displacing its head, marking two parallel lines at a distance of the shortening calculated, and performing osteotomies of the second metatarsal at different angles with the removal of a free bone fragment, comparison of distal and proximal fragments, lateral displacement of the metatarsal head, and screw fixation. Using accurate preliminary calculations that allow reducing the metatarsal bone length by the required value and laterally shifting its head towards the toe deflection in the metatarsophalangeal joint ensures the correction of the second hammer toe and the release of the toe flexion position in the proximal interphalangeal joint, the toe extensor position and external deviation in the metatarsophalangeal joint, and the amelioration of metatarsalgia. **Conclusions.** Using a new surgical technique for the treatment of the second hammer toe, including calculations and the performance of two osteotomies along the marked lines, allows achieving a good result and a normal ratio of metatarsal lengths, optimally redistributing the loads on the metatarsal heads, eliminating forefoot pain and metatarsalgia manifestations, and preventing from the development of transitional metatarsalgia and deformation recurrence.

Keywords: static forefoot deformity, hammer toe, osteotomy of the metatarsal bone.

For reference: Leonova SN, Usoltsev IV, Kosareva MA, Vasilev VY. Using calculations in the reconstructive surgery of static forefoot deformity (case report). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (6): 105-111. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).105-111.

Введение. Статические деформации переднего отдела стопы наиболее часто встречаются в виде поперечной распластанности стопы, наружного отклонения первого пальца (hallux valgus), формирования пальцев в форме «молотка», и требуют хирургического вмешательства [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Молоткообразные пальцы являются следствием hallux valgus, то есть данная деформация имеет сопряжённый характер, и редко наблюдается изолированно [7, 8, 9]. Наиболее распространено сочетание деформации первого и второго пальцев (64,3% случаев) [10, 11], что существенно усиливает физические и моральные страдания пациентов, проявляющиеся болью в переднем отделе стопы, косметическими дефектами, трудностями при подборе обуви, болезненными гиперкератозами в зонах деформаций, малоподвижным образом жизни и снижением качества жизни [12, 13].

В зависимости от того или иного вида статической деформации переднего отдела стопы выполняются самые разнообразные реконструктивные вмешательства, в том числе с использованием различных вариантов остеотомий плюсневых костей. Для устранения молоткообразных пальцев чаще других применяют одну из наиболее известных как в России, так и за рубежом, остеотомию плюсневой кости, предложенную L. S. Weil, включающую выполнение косого пропила от тыльной поверхности головки в проксимальном направлении до подошвенной поверхности [14]. Применение остеотомии по Weil позволяет укоротить плюсневую кость, но не способствует подъему ее головки, что приводит к остаточной деформации или «плавающему пальцу» в виде переразгибания пальца и отсутствия его контакта с горизонтальной поверхностью в 20–50 % случаев [15, 16, 17]. Для коррекции молоткообразной деформации разработан хирургический

метод лечения деформации второго пальца стопы [18], включающий выполнение двух остеотомий с удалением костного фрагмента второй плюсневой кости, чем достигается ее укорочение на заранее рассчитанную величину. Однако данный метод не обеспечивает тыльное и боковое смещение головки второй плюсневой кости, что делает его малоэффективным при наличии метатарзалгии и бокового отклонения пальца. Выполнение первичной остеотомии плюсневой кости и параллельно ей вторичной остеотомии с резекцией костного фрагмента, позволяет укоротить плюсневую кость и поднять ее головку к тылу [19]. Несмотря на направленность метода на коррекцию молоткообразного пальца и метатарзалгии, он, как и предыдущие методы, не подходит для устранения бокового отклонения пальца. Кроме того, этот метод имеет следующие недостатки: вторичная остеотомия трудно выполнима на подвижном дистальном фрагменте; отсутствие фиксации остеотомированных костных фрагментов при нагрузке увеличивает риск их смещения, неправильного сращения или несращения, рецидива деформации и метатарзалгии.

Устранение деформаций пальцев стопы при помощи остеотомий возможно произвести за счет укорочения плюсневых костей и перемещения остеотомированных фрагментов с головкой плюсневой кости в сторону наклона пальца в плюснефаланговом суставе. При этом важным, на наш взгляд, является проведение предоперационных расчетов необходимой реконструкции, а их отсутствие служит недостатком известных хирургических методов и повышает риск послеоперационных неудач. Так, например, отсутствие индивидуального расчета необходимого укорочения плюсневой кости может привести к нарушению метатарзальной параболы, развитию переходной метатарзалгии, рецидиву

деформации пальца стопы и остаточной метатарзалгии [20].

Учитывая широкую распространенность деформации второго пальца стопы и недостатки существующих методов коррекции, включающих остеотомии плюсневых костей, нами были предложены расчеты необходимых величин для оптимальной реконструкции переднего отдела стопы и снижения риска неудач.

Цель исследования – продемонстрировать применение расчетов необходимых для реконструкции переднего отдела стопы величин на примере лечения пациентки с сочетанием деформации первого и второго пальцев.

Материал и методы. Представлен клинический пример успешного применения нового способа оперативного лечения молоткообразного второго пальца (заявка на изобретение № 2024108113, приоритет от 27.03.2024), сочетающегося с hallux valgus, включающего предварительные точные расчеты величины, на которую необходимо укоротить плюсневую кость и величины смещения ее головки в сторону наклона пальца.

Пациентка дала информированное добровольное согласие на публикацию данных.

Результаты и их обсуждение. В клинко-диагностическое отделение обратилась пациентка С., 63 лет, которая была обеспокоена болью в покое и при ходьбе в переднем отделе левой стопы, деформацией первого и второго пальцев, трудностями при подборе обуви. При внешнем осмотре левой стопы: первый палец был отклонен кнаружи, сверху на нем располагался второй палец в положении «перекреста», сгибания в проксимальном межфаланговом суставе, разгибания в плюснефаланговом суставе. Определялась болезненность и омосзелость под головкой второй плюсневой кости (метатарзалгия)

и над проксимальным межфаланговым суставом второго пальца (рисунки 1 а, б).

При выполнении пассивных движений удалось добиться разгибания второго пальца в проксимальном межфаланговом суставе, что указывало на нефиксированную деформацию. Проведена рентгенография левой стопы в двух проекциях, где были измерены и проанализированы угловые величины деформации. Наружное отклонение первого пальца в плюснефаланговом суставе (угол M1P1) составило 60 градусов (hallux valgus выраженной степени). Второй палец был отклонен в плюснефаланговом суставе кнаружи на 20 градусов (угол M2P1). В результате клинического и рентгенографического обследования было установлено наличие у пациентки статической деформации первого и второго пальцев левой стопы: hallux valgus третьей степени, молоткообразный второй палец с боковым отклонением (рисунки 2 а, б).

Пациентке было рекомендовано и проведено реконструктивное вмешательство на переднем отделе левой стопы.

Учитывая связанность и зависимость образования молоткообразного второго пальца от hallux valgus, реконструктивное вмешательство начинали с устранения деформации первого пальца. Для этого использовали разработанный ранее авторский метод с выполнением диафизарной остеотомии первой плюсневой кости [21], который позволял минимально укоротить первую плюсневую кость, оптимально сместить фрагмент с ее головкой кнаружи в сторону наклона первого пальца, и избежать рецидива.

Достижение положительного результата в хирургии деформации второго пальца представлялось возможным при устранении всех ее элементов. Выведению пальца из положения сгибания в проксимальном межфаланговом суставе, разгибатель-



Рис. 1. Данные осмотра левой стопы пациентки С. до операции: а – вид спереди, б – вид сбоку.
Fig. 1. Examination of the left foot of patient S. before surgery: а – front view, b – side view.

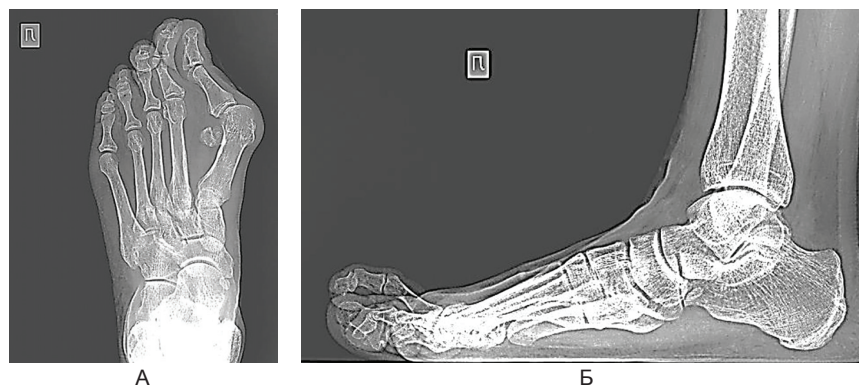


Рис. 2. Данные рентгенографии левой стопы пациентки С. до операции: а – дорсоплантарная проекция, б – боковая проекция.
Fig. 2. X-ray radiograph of the left foot of patient S. before surgery: а – AP projection, b – lateral projection.

ного положения в плюснефаланговом суставе, и коррекции проявлений метатарзалгии способствует уменьшение длины второй плюсневой кости на необходимую величину и подъем ее головки к тылу стопы, что можно произвести посредством остеотомии плюсневой кости. Наличие дополнительного элемента деформации в виде наклона пальца в плюснефаланговом суставе кнаружи требует выполнения бокового смещения головки плюсневой кости на заданную величину. С учетом вышесказанного, были произведены дооперационные расчеты необходимых величин по данным рентгенографии в дорсоплантарной проекции.

Расчет величины, на которую необходимо укоротить вторую плюсневую кость, включает проведение перпендикуляра (7) от крайней точки оси третьей плюсневой кости (первая точка 6) к оси второй плюсневой кости (3), отметку на ней второй точки (8) на расстоянии 3 мм дистальнее перпендикуляра (7). Расстояние (9) между точкой (8) и крайней точкой оси второй плюсневой кости (третья точка 4) является величиной укорочения (рисунки 3 а).

Величину, на которую необходимо сместить кнаружи фрагмент с головкой второй плюсневой кости после остеотомии, определяли таким образом. Из четвертой точки (10) на середине суставной поверхности головки второй плюсневой кости провели перпендикуляр к линии (13), проведенной из пятой точки (12) на середине суставной поверхности проксимальной фаланги второго пальца (11) параллельно оси второй плюсневой кости (3), и отметили шестую точку (14). Полученное между точками (10) и (14) расстояние является величиной наружного смещения (15) (рисунки 3 б).

После устранения hallux valgus оперативная коррекция молоткообразного второго пальца включала тыльный доступ к второй плюсневой кости, разметку линий остеотомии: первую (17 на схеме рисунок 3 б) по границе хряща головки, вторую (18 на схеме рисунок 3 б) параллельно первой, отступив проксимально на величину рассчитанного необходимого укорочения 7 мм. Нанесение двух параллельных линий позволяет при выполнении остеотомии провести точные пропилы для укорочения кости на оптимальную, индивидуально определенную величину, декомпрессию в плюснефаланговом суставе, улучшение сухожильно-мышечного баланса и устранение сгибательной установки пальца в проксимальном межфаланговом суставе.

Установив полотно осцилляторной пилы на первую линию (17), выполнили остеотомию второй плюсневой кости в проксимальном направлении под углом 20 градусов к тыльной поверхности кости (19). В результате были образованы два фрагмента: подвижный дистальный (20) и фиксированный проксимальный (21). Выполнение первой остеотомии на проксимальной границе хрящевой части головки плюсневой кости позволяет избежать травмирования плюснефалангового сустава и суставного хряща. Ориентир на тыльную поверхность плюсневой кости обеспечивает точность остеотомии под заданным углом, что создает оптимальные условия для сращения остеотомированных фрагментов.

Затем выполнили остеотомию проксимального фрагмента, установив полотно пилы на вторую линию (18), в проксимальном направлении под углом 25 градусов к тыльной поверхности кости (19). Полученный свободный костный фрагмент (22) удалили (рисунки 4 а).

Остеотомию проксимального фрагмента второй плюсневой кости проводят, устанавливая полотно пилы на второй линии, не испытывая технических трудностей в связи с точно намеченной линией остеотомии, отсутствием необходимости удерживать фиксированный проксимальный фрагмент, ориентацией на тыльную поверхность кости при соблюдении заданного угла.

Дистальный фрагмент (20) плюсневой кости сместили проксимально, сблизив с проксимальным фрагментом (21) и переместили его вверх по плоскости остеотомии проксимального фрагмента до сопоставления проксимальной границы хрящевой части головки плюсневой кости с дистальным краем проксимального фрагмента (21). В результате достигается укорочение второй плюсневой кости на необходимую, заранее рассчитанную величину, и подъем ее головки к тылу стопы, что позволяет добиться нормального соотношения длин всех

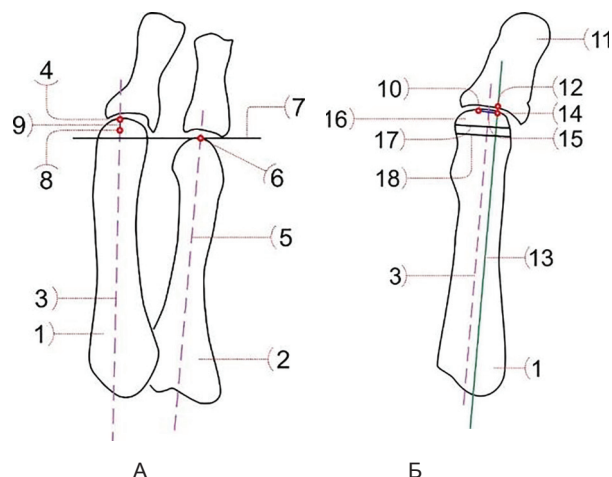


Рис. 3. Схемы расчета необходимых величин: а – схема расчета величины укорочения второй плюсневой кости, б – схема расчета величины наружного смещения головки второй плюсневой кости. 1 – вторая плюсневая кость, 2 – третья плюсневая кость, 3 – ось второй плюсневой кости, 4 – третья точка, 5 – ось третьей плюсневой кости, 6 – первая точка, 7 – перпендикуляр, 8 – вторая точка, 9 – величина укорочения, 10 – четвертая точка, 11 – проксимальная фаланга второго пальца, 12 – пятая точка, 13 – линия параллельная оси второй плюсневой кости, 14 – шестая точка, 15 – величина наружного смещения, 16 – головка второй плюсневой кости, 17 – первая линия, 18 – вторая линия.

Fig. 3. Schemes of calculating the required values: а – scheme of calculating the values of the second metatarsal bone shortening, б – scheme of calculating the value of lateral displacement of the second metatarsal head. 1 – second metatarsal bone, 2 – third metatarsal bone, 3 – axis of the second metatarsal bone, 4 – third point, 5 – axis of the third metatarsal bone, 6 – first point, 7 – perpendicular, 8 – second point, 9 – shortening value, 10 – fourth point, 11 – proximal phalanx of the second finger, 12 – fifth point, 13 – a line parallel to the axis of the second metatarsal bone, 14 – sixth point, 15 – lateral displacement value, 16 – second metatarsal bone head, 17 – first line, 18 – second line.

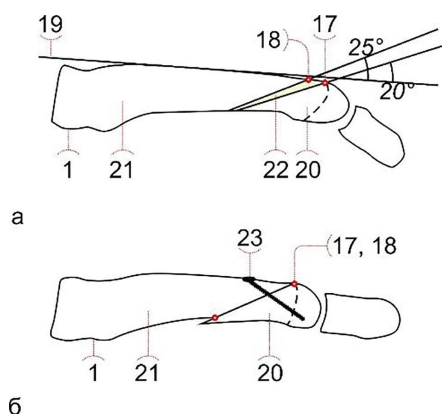


Рис. 4. Схема оперативной коррекции молоткообразного второго пальца стопы: а – схема остеотомий второй плюсневой кости, б – схема сопоставления и фиксации фрагментов второй плюсневой кости.

17 – первая линия, 18 – вторая линия, 19 – тыльная поверхность кости, 20 – дистальный костный фрагмент, 21 – проксимальный костный фрагмент, 22 – свободный костный фрагмент, 23 – фиксирующий винт.

Fig. 4. Scheme of the second hammer toe surgery correction: a – scheme of osteotomies of the second metatarsal bone, b - scheme of repositioning and fixing the second metatarsal bone fragments.

17 – first line, 18 – second line, 19 – dorsal surface of the bone, 20 – distal bone fragment, 21 – proximal bone fragment, 22 – free bone fragment, 23 – locking screw.

плюсневых костей, оптимально перераспределить нагрузку на головки плюсневых костей, устранить боль в переднем отделе стопы и проявления метатарзалгии, предупредить образование переходной метатарзалгии и рецидива деформации.

После этого сместили головку второй плюсневой кости в сторону наклона проксимальной фаланги второго пальца (кнаружи) на определенную заранее величину необходимого смещения 3 мм. Смещение головки второй плюсневой кости в плантарной плоскости в сторону наклона проксимальной фаланги пальца на заранее рассчитанную величину необходимого смещения позволяет устранить боковое отклонение пальца в плюснефаланговом суставе, анатомически нормализовать конгруэнтность его суставных поверхностей, функционально восстановить движения в суставе.

Прижимая дистальный и проксимальный фрагменты, произвели их фиксацию канюлированным винтом (23) в дистальном направлении от тыльной к подошвенной поверхности кости (рисунок 4 б). Фиксация дистального и проксимального фрагментов второй плюсневой кости канюлированным винтом обеспечивает их плотный контакт, надежную стабилизацию дистального фрагмента в заданном положении, и предотвращает возникновение несращения и рецидивов деформации второго пальца стопы.

Затем была проведена антисептическая обработка послеоперационных ран, наложены послойные швы на раны.

Результатом проведенного реконструктивного вмешательства явилось устранение деформации первого и второго пальцев левой стопы. Пациентка

точно выполняла все рекомендации. Через шесть месяцев после операции было определено достижение хорошего клинического результата. У пациентки не было жалоб, связанных с левой стопой. Ходит в обычной обуви с полной нагрузкой, не хромает, занимается физкультурой. При осмотре левой стопы видимой деформации пальцев и отека нет. Болезненные ороговелости в области второго пальца полностью устранены (рисунок 5 а, б).

По данным рентгенографии левой стопы: удовлетворительная консолидация костных фрагментов в зонах остеотомий, отсутствие деформации первого и второго пальца (углы M1P1 и M2P1 равны 0 градусам) (рисунок 6 а, б).

Пациентка высказала удовлетворение полученным результатом реконструктивного вмешательства, внешним видом стопы, купированием болевого синдрома, повышением физической активности, возможностью носить обычную обувь.

Выводы. В реконструктивной хирургии переднего отдела стопы с выполнением остеотомий плюсневых костей, применение предварительных точных расчетов, позволяющих уменьшить длину плюсневой кости на необходимую величину и сместить ее головку в сторону наклона пальца в плюснефаланговом суставе, обеспечивает коррекцию молоткообразного второго пальца, устранение сгибательного положения пальца в проксимальном межфаланговом суставе, разгибательного положения и наружного отклонения пальца в плюснефаланговом суставе, метатарзалгии.

В данном клиническом примере использование нового оперативного способа, включающего предва-

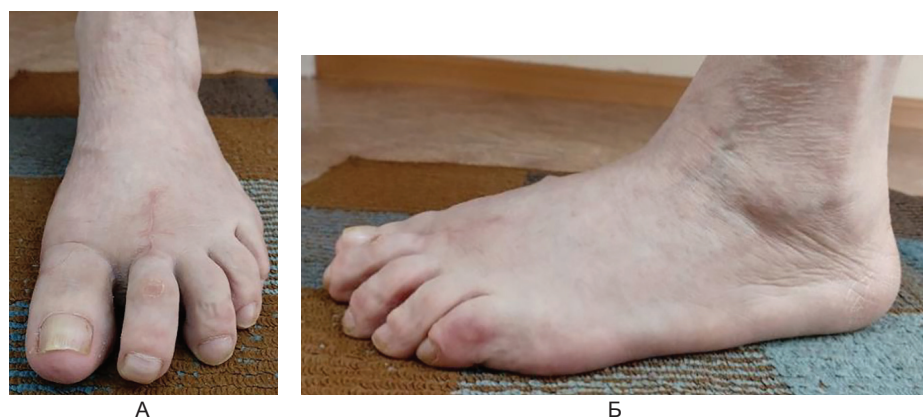


Рис. 5. Данные осмотра левой стопы пациентки С. через 6 месяцев после операции: а – вид спереди, б – вид сбоку.

Fig.5. Examination of the left foot of patient S. 6 month after surgery: a – front view, b – side view.

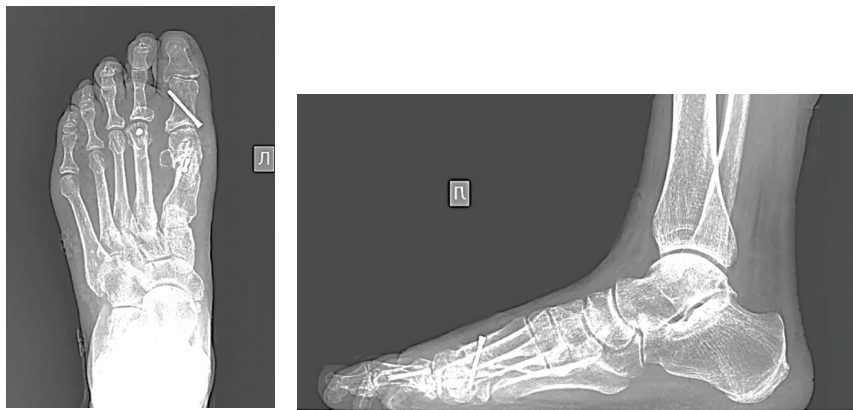


Рис. 6. Данные рентгенографии левой стопы пациентки С. через 6 месяцев после операции: а – дорсоплантарная проекция, б – боковая проекция.
Fig. 6. X-ray radiograph of the left foot of patient S. 6 month after surgery: a – AP projection, b – lateral projection.

рительные расчеты и выполнение двух остеотомий по размеченным линиям, позволило достигнуть хорошего результата, нормального соотношения длин плюсневых костей, оптимально перераспределить нагрузку на головки плюсневых костей, устранить боль в переднем отделе стопы и проявления метатарзалгии, предупредить образование переходной метатарзалгии и рецидива деформации.

Прозрачность исследования. Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы «Системный подход в разработке персонализированных методов диагностики и лечения больных при повреждениях и заболеваниях опорно-двигательной системы» (№ госрегистрации 122022200210-2). Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование. Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карданов А.А. Хирургическая коррекция деформаций стопы // Москва: Медпрактика-М, 2016. – 220 с. [Kardanov AA. Hirurgicheskaya korrekciya deformatsij stopy [Surgical correction of foot deformities]. Moskva: Medpraktika-M [Moscow: Medpraktika-M]. 2016; 20 p. (In Russ.).]
2. Кондрашова И.А., Давлетова Н.А., Кондрашов А.Н. Клинико-рентгенологические аспекты диагностики hallux valgus и поперечного плоскостопия // Травма. – 2013. – Т. 14, № 4. – С.81–86. [Kondrashova IA, Davletova NA, Kondrashov AN. Kliniko-rentgenologicheskie aspekty diagnostiki hallux valgus i poperechnogo ploskostopiya [Clinical and X-ray aspects of the hallux valgus and transverse flatfoot diagnosis]. Travma [Trauma]. 2013; 14 (4): 81-86. (In Russ.).]
3. Корж Н.А., Прозоровский Д.В., Романенко К.К. Современные рентгеноанатомические параметры в диагностике поперечно-распластанной деформации переднего отдела стопы // Травма. – 2009. – Т. 10, № 4. – С.444–449. [Korz NA, Prozorovskiy DV, Romanenko KK. Sovremennye rentgenoanatomicheskie
4. parametry v diagnostike poperechno-rasplastannoy deformatsii perednego otdela stopy [Modern X-ray anatomical parameters in the diagnosis of flat foot]. Travma [Trauma]. 2009; 10 (4): 444-449. (In Russ.).]
5. Привалов А.М. Современные возможности хирургической коррекции молоткообразной деформации пальцев стопы // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 2. – С.296–299. [Privalov AM. Sovremennye vozmozhnosti hirurgicheskoy korrekcii molotkoobraznoy deformacii pal'cev stopy [Modern possibilities of surgical correction of hammer toe deformity]. Kazanskij medicinskij zhurnal [Kazan medical journal]. 2017; 98 (2): 296-299. (In Russ.).] DOI: 0.17750/KMJ2017-296
6. Canales MB, Razzante MC, Ehredt DJ, Clougherty CO. A simple method of intramedullary fixation for proximal interphalangeal arthrodesis. J Foot Ankle Surg. 2014; 53 (6): 817-824. DOI: 10.1053/j.jfas.2014.03.017
7. Weyandt Z, Capuzzi M, McGlone W, et al. Lesser toe deformity classification: A simplified approach with treatment influence. Foot (Edinb). 2021; 48: 101819. DOI: 10.1016/j.foot.2021.101819
8. Способ хирургического восстановления плантарной пластинки малого плюснефалангового сустава прямым подошвенным доступом при травматических разрывах её вследствие перегрузочной метатарзалгии: Пат. № 2673382 Рос. Федерация; МПК А61В 17/56 (2006.01) / Блаженко А. Н., Черевцов В. Н., Таж А. А., Процко В. Г., Загородний Н. В.; патентообладатель Процко В. Г. – № 2018126338; заявл. 17.07.2018; опубл. 26.11.2018. – Бюл. № 33. [Blazhenko AN, Cherevcov VN, Tazh AA, Procko VG, Zagorodnij NV. Sposob hirurgicheskogo vosstanovleniya plantarnoy plastinki malogo plyusnefalangovogo sustava pryamym podoshvennym dostupom pri travmaticheskikh razryvah eyo vsledstvie peregruzochnoj metatarzalgii: patent № 2673382; zayavitel' i patentoobladatel' Procko VG [A method for surgical restoration of the plantar plate of the small metatarsophalangeal joint by direct plantar access in case of traumatic ruptures due to metatarsalgia: patent № 2673382; the applicant and the patent holder Procko VG]. Rossiyskaya federatsiya, MPK A61V 17/56(2006 01); № 2018126338; zayavleno 2018/07/17; opublikovano 2018/11/26 [Russian Federation, MPK A61V 17/56(2006 01); № 2018126338; declared 2018/07/17; published 2018/11/26]. 2018; bulletin 33. (in Russ.).]
9. Тertyshnik С.С. Хирургическая коррекция деформации малых пальцев стопы при hallux valgus. – Челябинск: Абрис, 2021. – 191 с. [Tertyshnik SS. Hirurgicheskaya korrekciya deformacii malyh pal'cev stopy pri hallux valgus [Surgical correction of lesser toes in hallux valgus]. Chelyabinsk: Abris [Chelyabinsk: Abris]. 2021; 191 p. (In Russ.).]
10. Stainsby GD. Pathological anatomy and dynamic effect of the displaced plantar plate and the importance of the

- integrity of the plantar plate-deep transverse metatarsal ligament tie-bar. *Ann R Coll Surg Engl.* 1997; 79 (1): 58-68.
10. Косарева М.А. Проблемы хирургического лечения молоткообразной деформации пальцев стопы (обзор литературы) // *Acta Biomedica Scientifica.* – 2020. – Т. 5, № 6. – С.235–242. [Kosareva MA. Problemy hirurgicheskogo lecheniya molotkoobraznoj deformacii pal'cev stopy (obzor literatury) [Problems of surgical treatment of hammer- toes deformity (literature review)]. *Acta Biomedica Scientifica* [Acta Biomedica Scientifica]. 2020; 5 (6): 235-242. (In Russ.)]. DOI: 10.29413/ABS.2020-5.6.30
 11. Coughlin MJ. Lesser toe deformities; In: *Mann's surgery of the foot and ankle* (9th ed). Elsevier. 2014; 322-424.
 12. Проzorовский Д.В., Романенко К. К., Ершов Д.В. Дифференцированный подход к лечению молоткообразных деформаций пальцев стопы // *Травма.* – 2014. – Т. 15, № 2. – С. 125–129. [Prozorovskij DV, Romanenko KK, Ershov DV. Differencirovannyj podhod k lecheniyu molotkoobraznyh deformacij pal'cev stopy [A differentiated approach to the treatment of hammer-toe deformities]. *Trauma* [Trauma]. 2014; 15 (2): 125-129. (In Russ.)].
 13. Rodríguez-Sanz D, Tovaruela-Carrión N, López-López D, et al. Foot disorders in the elderly: A mini-review. *Dis Mon.* 2018; 64 (3): 64-91. DOI: 10.1016/j.disamonth.2017.08.001
 14. Trnka HJ, Mühlbauer M, Zettl R, et al. Comparison of the results of the Weil and Helal osteotomies for the treatment of metatarsalgia secondary to dislocation of the lesser metatarsophalangeal joints. *Foot Ankle Int.* 1999; 20 (20): 72-79. DOI: 10.1177/107110079902000202
 15. Highlander P, Von Herbulis E, Gonzalez A, et al. Complications of the Weil osteotomy. *Foot Ankle Spec.* 2011; 4 (3): 165-170. DOI: 10.1177/1938640011402822
 16. Miguez A, Slullitel G, Bilbao F, et al. Floating-toe deformity as a complication of the Weil osteotomy. *Foot Ankle Int.* 2004; 25 (9): 609-613. DOI: 10.1177/107110070402500902
 17. Iglesias ME, Vallejo RB, Jules KT, Trepal MJ. Meta-analysis of flexor tendon transfer for the correction of lesser toe deformities. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2012; 102 (5): 359-368. DOI: 10.7547/1020359
 18. Способ хирургического лечения деформации второго пальца стопы: пат. 2745055 С1, Рос. Федерация, МПК А61В 17/56 / С.Н. Леонова, И.В. Усольцев, М.А. Косарева; заявитель и патентообладатель ИНЦХТ. – № 2020111374; заявл. 2020.03.17; опубл. 2021.03.18. – Бюл. № 8. [Leonova SN, Usol'cev IV, Kosareva MA. Sposob hirurgicheskogo lecheniya deformacii vtorogo pal'ca stopy: patent 2745055 C1 [Method of surgical treatment of deformity of the second toe: patent 2745055 C1]. Rossiyskaya federatsiya MPK A61V 17/56; yayavitel' i patentoobladatel' INCHT; № 2020111374; yayavleno 2020/03/17; opublikovano 2021/03/18 [Russian Federation MPK A61V 17/56; SN Leonova, IV Usol'cev, MA Kosareva; the applicant and the patent holder ISCST; No 2020111374; declared 2020/03/17; published 2021/03/18]. 2018; Bulletin 8. (in Russ.)].
 19. Способ оперативного лечения метатарзалгии при деформациях переднего отдела стопы: Пат. 2705233, Рос. Федерация; МПК А61В 17/00 / К.А. Егиазарян, Г.В. Коробушкин, Е.А. Мирошникова, Е.А. Жаворонков, А.С. Абилемец; заявитель и патентообладатель Егиазарян Карен Альбертович. – № 2019123644; заявл. 26.07.2019; опубл. 06.11.2019. – Бюл. № 31. [Egiazaryan KA, Korobushkin GV, Miroshnikova EA, ZHavoronkov EA, Abilemec AS. Sposob operativnogo lecheniya metatarzalgii pri deformacijah perednego otdela stopy: patent 2705233 [Method of surgical treatment of metatarsalgia in forefoot deformities: patent 2705233]. Rossiyskaya federatsiya MPK A61V 17/00; yayavitel' i patentoobladatel' Egiazaryan Karen Al'bertovich № 2019123644; yayavleno 2019/07/26; opublikovano 2018/11/06 [Russian Federation MPK A61V 17/00; the applicant and the patent holder Egiazaryan Karen Al'bertovich; № 2019123644; declared 2019/07/26; published 2018/11/06]. 2018; Bulletin 31. (in Russ.)].
 20. Бобров Д. С., Слиняков Л. Ю., Ригин Н.В. Перегрузочная метатарзалгия: патогенез, биомеханика и хирургическое лечение (аналитический обзор литературы) // *Вестник Российской академии медицинских наук.* – 2017. – Т. 72, № 1. – С.53–58. [Bobrov DS, Slinyakov LYu, Rigin NV. Peregruzochnaya metatarzalgija: patogenez, biomekhanika i hirurgicheskoe lechenie (analiticheskij obzor literatury) [Metatarsalgia: pathogenesis, biomechanics and surgical treatment (analytical literature review)]. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk* [Annals of the Russian academy of medical sciences]. 2017; 72 (1): 53-58. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn756
 21. Леонова С.Н., Усольцев И.В. Способ оперативного лечения вальгусного отклонения первого пальца стопы: медицинская технология. – Иркутск: ИНЦХТ, 2016. – 20 с. [Leonova SN, Usol'cev IV. Sposob operativnogo lecheniya val'gusnogo otkloneniya pervogo pal'ca stopy: medicinskaya tekhnologiya [Method of surgical treatment of hallux valgus: medical technology]. Irkutsk: INCHT [Irkutsk: ISCST]. 2016; 20 p. (In Russ.)].

ВНУТРЕННИЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКИЙ СВИЩ У ПАЦИЕНТА С ОСТРЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ПАНКРЕАТИТОМ НА ФОНЕ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

ЛУКАШЕВ АНДРЕЙ ДМИТРИЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-7049-8786, врач-рентгенолог, аспирант 1-го года, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет, Российская Федерация, 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корпус 1. E-mail: andrewlukashew@gmail.com

КУРОЧКИН СЕРГЕЙ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-8043-3871, канд. мед. наук, заведующий рентгенодиагностическим отделением – врач-рентгенолог, ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 им. М.Н. Садыкова», Российская Федерация, 420103, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54. E-mail: kurochkin.70@bk.ru

ТАГИРОВ МАРАТ РАИЛЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-1924-7276, канд. мед. наук, доцент кафедры хирургии, Казанская государственная медицинская академия - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, РФ, 420012 г. Казань ул. Бутлерова 36; врач-хирург отделения хирургия №2, ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 им. М.Н. Садыкова», Российская Федерация, 420103, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54. E-mail: tagirov72@yandex.ru

ЗАКИРОВА ЭЛВИРА БАКИЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-4653-1734, канд. мед. наук, зам. главного врача по диагностике, ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 им. М.Н. Садыкова», Российская Федерация, 420103, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54. E-mail: frolova.67@mail.ru

МАКАРОВ ДЕНИС ВАЛЕРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-2246-9849, врач-эндоскопист эндоскопического отделения, ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 им. М.Н. Садыкова», Российская Федерация, 420103, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54. E-mail: molod4ek@yandex.ru

Реферат. Введение. Панкреатический свищ – это anomальное соединение протокового эпителия поджелудочной железы с другой эпителиальной поверхностью. Панкреатические свищи могут возникать как осложнение острого или хронического панкреатита. Частота развития наружных и внутренних фистул в исходе панкреонекроза – от 5 до 50%. **Цель исследования** – представить для обсуждения клинический случай пациентки с острым панкреатитом, осложнённым псевдокистами и внутренним панкреатическим свищом, на фоне системных заболеваний соединительной ткани, а также результаты диагностики и выбора тактики лечения. **Материал и методы.** Пациентка с анамнезом острого панкреатита и заболеваний соединительной ткани. В статье представлены: анамнез заболевания, клинические проявления, результаты обследования, на основании которых строилась концепция ведения пациента, малоинвазивные диагностические и лечебные манипуляции. **Результаты и их обсуждение.** В ходе диагностических мероприятий были выявлены: двусторонний гидроторакс, псевдокисты поджелудочной железы (в том числе медиастинальной локализации) и внутренний панкреатический свищ. Для лечения была выбрана тактика консервативного лечения с малоинвазивными вмешательствами. **Выводы.** Представленное клинические наблюдения наглядно демонстрирует: вариабельность отдалённых осложнений острого деструктивного панкреатита; высокую терапевтическую эффективность консервативного лечения пациентки в сочетании с панкреатикодуоденальным стентированием; высокие возможности мультимодальной диагностики в выявлении и точной локализации внутреннего панкреатического свища и оценке сопутствующей патологии; необходимость взаимодействия диагностических и клинических служб.

Ключевые слова: Стентирование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование.

Для ссылки. Лукашев А.Д., Курочкин С.В., Тагиров М.Р., [и др.]. Внутренний панкреатический свищ у пациента с острым деструктивным панкреатитом на фоне системных заболеваний соединительной ткани // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 6. – С.112–119. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).112-119.

INTERNAL PANCREATIC FISTULA IN A PATIENT WITH ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS ASSOCIATED WITH SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DISEASES

LUKASHEW ANDREW D., ORCID ID: 0000-0002-7049-8786, Radiologist, 2nd-Year Postgraduate Student, Kazan (Volga Region) Federal University, 18 Kremlevskaya str., Bldg. 1, 420008 Kazan, Russia. E-mail: Andrewlukashew@gmail.com

KUROCHKIN SERGEY V., ORCID ID: 0000-0002-8043-3871, Cand. sc. med., Head of the X-Ray Diagnostic Department – Radiologist, City Clinical Hospital No. 7 named after M.N. Sadykov, 54 Marshala Chuikova str., 420103 Kazan, Russia. E-mail: kurochkin.70@bk.ru

TAGIROV MARAT R., ORCID ID: 0000-0003-1924-7276; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Surgery, Kazan State Medical Academy, 36 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; Surgeon, Department of Surgery No. 2, City Clinical Hospital No. 7 named after M.N. Sadykov, 54 Marshala Chuikova str., 420103 Kazan, Russia. E-mail: tagirov72@yandex.ru

ZAKIROVA ELVIRA B., ORCID ID: 0000-0002-4653-1734; Cand. sc. med., Deputy Chief Physician for Diagnostics, City Clinical Hospital No. 7 named after M.N. Sadykov, 54 Marshala Chuikova str., 420103 Kazan, Russia. E-mail: frolova.67@mail.ru

Abstract. Introduction. A pPancreatic fistula is an abnormal connection of pancreatic ductal epithelium with another epithelial surface. Pancreatic fistulas may occur as a complication of acute or chronic pancreatitis. The incidence of external and internal fistulas in the outcome of pancreatic necrosis ranges from 5 to 50%. **Aim** was to present for discussion a clinical case of a female patient with acute pancreatitis complicated by pseudocysts and an internal pancreatic fistula, associated with systemic connective tissue diseases, as well as the results of diagnosing and the treatment options chosen. **Material and Methods.** A patient with a history of acute pancreatitis and connective tissue diseases. The article presents the case history, clinical manifestations, examination findings underlying the concept of patient management, and minimally invasive diagnostic and therapeutic manipulations. **Results and Discussion.** Diagnostic measures revealed bilateral hydrothorax, pancreatic pseudocysts (including mediastinal localization), and an internal pancreatic fistula. Conservative treatment with minimally invasive interventions was chosen. **Conclusions.** The clinical case presented illustrates the variability of the late complications of acute pancreatitis; a high therapeutic value of the conservative treatment of the patient in combination with pancreaticoduodenal stenting; great opportunities of multimodal instrumental diagnostic methods in identifying and precisely localizing the internal pancreatic fistula and assessing the associated pathologies; and the necessity of interrelations across all the diagnostic and clinical services. **Keywords:** stenting, computed tomography scan, magnetic resonance imaging, ultrasonography **For reference.** Lukashew AD, Kurochkin SV, Tagirov MR, et al. Internal pancreatic fistula in a patient with acute destructive pancreatitis associated with systemic connective tissue diseases. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (6): 112-119. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).112-119.

Введение. Острый панкреатит при системной красной волчанке (СКВ) встречается нечасто [1]. Развитие панкреатита при СКВ является многофакторным и сложным процессом, включающим иммуноопосредованное повреждение поджелудочной железы и васкулит [2]. Панкреатит относится к одним из самых редких проявлений СКВ и регистрируется у 0,4–1,1 из 1 тыс. пациентов с этим заболеванием. По данным литературы имеются сообщения лишь о 160 наблюдениях острого панкреатита (ОП) при СКВ. Летальность при люпус-ассоциированном панкреатите достигает 27% [3]. Поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при СКВ могут быть обусловлены самим заболеванием, побочными реакциями на лекарственные препараты или оппортунистическими инфекциями [4]. Панкреатический свищ (ПС) – это аномальное соединение протокового эпителия поджелудочной железы с другой эпителиальной поверхностью. Это происходит в результате нарушения проходимости панкреатического протока, что приводит к утечке панкреатической жидкости, образованию эрозий и формированию различных путей, приводящих к образованию внутренних и наружных панкреатических свищей [5]. Панкреатические свищи могут возникать как осложнение острого или хронического панкреатита. Травма или ятрогенное повреждение протока при операциях на поджелудочной железе или близлежащих органах, эндоскопических вмешательствах или чрескожных процедурах также могут приводить к образованию панкреатических свищей [6]. Частота развития наружных и внутренних фистул в исходе панкреонекроза – от 5 до 50%. Хирургическое лечение длительно существующих ПС с большим дебитом остается трудной для хирургов задачей, сопровождается большим числом послеоперационных осложнений и летальных исходов [7].

Цель исследования. Представить собственное клиническое наблюдение диагностики и лечения СКВ ассоциированного панкреатита, осложненного внутренним панкреатическим свищом.

Материал и методы. Приведён клинический случай диагностики и лечения СКВ ассоциированного

панкреатита, осложненного внутренним панкреатическим свищом. Работа выполнена на базе ГАУЗ ГKB №7 им. М.Н. Садыкова г. Казани. От пациента было получено письменное информированное согласие на публикацию.

Результаты и их обсуждение. Пациентка в возрасте 40 лет доставлена в городскую клиническую больницу №7 г. Казань с жалобами на боль в правой половине грудной клетки, появляющаяся при движении, глубоком дыхании, общую слабость, сухой кашель, боль в левом подреберье. Госпитализирована в ОАР (отделение анестезиологии-реанимации) №4 за отделением терапии. Находилась один день в ОАР №4. Выполнена плевральная пункция, эвакуировано 1500 мл серозной жидкости.

В анамнезе эпизод острого панкреатита в 2020 году. С 2015 года посинение, побеление, покраснение пальцев кистей и стоп на холод, отечность кистей, боли в суставах, высыпания на теле. Заболела после возвращения с моря. В 2016-2017 годах стационарное лечение в ревматологическом отделении клиники КФУ (Казанский федеральный университет) с диагнозом системная склеродермия. При приеме купренила – спазм мышц, нарушение глотания, препарат отменен. В 2016 году принимала метотрексат в дозе 10 мг/сут, преднизолон с улучшением. Далее метотрексат не принимала. С 2020 года и по настоящее время принимает преднизолон 10 мг/сутки, трентал 10 мг 2 раза в день, нимесулид 100 мг/сут, амлодипин 2,5 мг/сут.

В 2022 году выставлен диагноз: «Смешанное заболевание соединительной ткани, активность 2 степени, с поражением суставов (полиартралгии, функциональный класс 1 (ФК1), мышц (полимиалгии, ЭМГ-признаки (электромиография) первично-мышечного поражения мышц верхних и нижних конечностей), кожи (телеангиоэктазии), сосудов (синдром Рейно О1Ц1Н0, капилляроскопические изменения), желудочно-кишечного тракта (гастрит, недостаточность кардиального сфинктера, гастроэзофагеальные рефлюксы), с иммунологическими нарушениями (антитела к двуспиральной ДНК положительно, антитела к бета-2 гликопротеину суммар-

ные положительно). Язвенная болезнь 12-перстной кишки, в стадии ремиссии. Гастроптоз 3-4 ст. Недостаточность привратника, бульбо-гастральные рефлюксы. Хронический холецистит, вне обострения. Инфекция мочевыводящих путей, обострение».

В 2022 году проведены капилярскопия. Заключение: поздний склеродермический тип капилляроскопических изменений.

Проведена игольчатая электромиография верхних и нижних конечностей. Заключение: по данным игольчатой электромиографии (ЭМГ) выявлено значительное укорочение длительностей потенциалов двигательных единиц (ПДЕ), исследованных проксимальных мышц верхних и нижних конечностей и соответствует II стадии денервационно-реиннервационного процесса (ДРП). Единичная спонтанная активность. Амплитуды ПДЕ в пределах нормы. Полученные данные более характерны для первично-мышечного уровня поражения воспалительного характера (полимиозит). Единичная спонтанная активность и нормальные амплитудные показатели могут быть результатом лечения глюкокортикостероидами (компенсация).

Физикальное исследование, локальный статус пациентки.

Тяжесть состояния пациента: тяжелой степени. Уровень сознания по шкале Глазго: 15 баллов; оценка состояния кожных покровов: физиологической окраски, обычной влажности. Отеков нет. Оценка состояния видимых слизистых оболочек: физиологической окраски, без патологических высыпаний, состояние подкожно-жировой клетчатки: развита умеренно.

Результаты пальпации лимфатических узлов: не пальпируются, не увеличены.

Оценка костно-мышечной системы: без патологических изменений.

Результаты аускультации легких: дыхание, ослабленное в нижних отделах справа, хрипов нет.

Результаты перкуссии и аускультации сердца: перкуторно границы сердца не расширены; аускультативно тоны сердца приглушены, ритмичные, патологических шумов не определяется.

Результаты пальпации органов брюшной полости с определением размеров печени и селезенки: живот не увеличен, болезненный слева, печень и края реберной дуги, селезенка: не пальпируется.

Оценка характера стула и кратности дефекации: стул нормальный, оформленный, без патологических включений, 1 раз в день.

Наличие симптомов раздражения брюшины: не определяются. Результаты обследования мочеполовой системы: патологических изменений не определяется, область проекции почек внешне не изменена, симптом поколачивания отрицательный. Оценка характера мочеиспускания: свободное, не затруднено, произвольное, безболезненное. Наличие менингеальных симптомов: не определяются.

Термометрия: 36,6 С, измерения частоты сердечных сокращений, пульса 83 ударов в минуту, артериальное давление: 120/70 мм. рт. ст. (миллиметров ртутного столба), частота дыхательных движений: 18 в минуту, насыщение крови кислородом: 97%.

Основное заболевание: Экссудативный плеврит средней степени тяжести. Дыхательная недостаточность 1. Системная красная волчанка. Системная склеродермия.

Сопутствующие заболевания: Язва двенадцатиперстной кишки, стадия ремиссии. Хронический холецистит, вне обострения.

Через 7 дней пациентка переведена в хирургическое отделение №2 ГАУЗ ГKB №7 им. М.Н. Садыкова с диагнозом: «Острый панкреатит. Панкреонекроз.»

Лабораторные исследования.

По результатам общего анализа крови эритроциты повышены до $3,54 \cdot 10^{12}/л$ (литр) (норма 3,72 – 5,06), среднее содержание гемоглобина 34,0* пг (пикограмм) (норма 26,8 – 32,4), средний объем эритроцита 103,3* фл (фемтолитр) (норма 80,0 – 100,0), процент лимфоцитов 11,4* % (норма 19,0 – 37,0), процент нейтрофилов 80,9* % (норма 40,0 – 74,0), лимфоциты $0,83 \cdot 10^9/л$ (норма 1,05 – 2,87), базофилы $0,01 \cdot 10^9/л$ (норма 0,02 – 0,07), эозинофилы $0,01 \cdot 10^9/л$ (норма 0,03 – 0,27), нейтрофилы $5,9 \cdot 10^9/л$ (норма 1,5 – 5,0), лимфоциты 17*% (норма 19 – 45), сегментоядерные нейтрофилы 76*% (норма 47 – 72), СОЭ по Вестергрену 60* мм/час (норма 0 – 20).

С-реактивный белок 117,8* мг/л (норма 0,0 – 5,0). Общий анализ мочи: Лейкоциты 75,00* Лей/мкл (норма 0,00 – 25,00). Эритроциты 5,00* кл/мкл (норма 0,00 – 0,03). Нитриты 0,10* (норма 0,00 – 0,00). α -Амилаза крови повышена 463,80* Ед/л (норма 22,00 – 100,00), глюкоза 2,48* ммоль/л (норма 4,10 – 6,20). Коагулологическое исследование 30.09.2023: Протромбиновое время, сек 12,9* сек (норма 9,4 – 12,5), протромбиновый индекс 80,0 % (норма 70,0 – 140,0), МНО 1,18* (норма 0,85 – 1,15).

Инструментальное обследование.

Трансабдоминальное УЗИ: эхо-признаки правостороннего гидроторакса.

УЗИ плевральных полостей: при осмотре плевральных полостей в положении сидя: в плевральной полости слева свободная жидкость не определяется, справа определяется свободная жидкость, предположительный объем 1800-2000 миллилитров (мл).

По результатам УЗИ плевральных полостей, в день госпитализации была произведена **пункция плевральной полости** справа: под местной анестезией Sol. Novokaini 0.25% 20,0 мл. после обработки операционного поля раствором антисептика, в стандартной точке слева выполнена пункция плевральной полости. Эвакуировано 1,5 литра серозной жидкости. Асептическая повязка на рану.

В дальнейшем пунктирование плевральной полости проводилось через 8, 20, 27, 28, 36, 47, 56 дней после госпитализации, объем эвакуированной жидкости за одну пункцию составлял от 600 мл до 1500 мл.

Был проведен **анализ плевральной жидкости:** количество 25.0, цвет коричневый, цвет после центрифугирования коричневый, прозрачность мутная, проба Ривальта отрицательная, лейкоциты 1-2-4, эритроциты 25-30 до 40.

Бактериологическое исследование на микрофлору плевральной жидкости: выделены *Escherichia coli*.

Биохимия плевральной жидкости: общий белок в биологических жидкостях 50,4* г/л (норма 0,0 – 0,0), глюкоза в биологических жидкостях 3,69* ммоль/л (норма 0,00 – 0,00).

Цитологическое исследование плевральной жидкости: в осадке полученной жидкости нейтрофильные лейкоциты, эозинофилы в большом количестве. Клетки мезотелия с реактивными изменениями. Реактивно - воспалительный выпот.

Уровень амилазы в плевральной пункционной жидкости был повышен до 3 177,3 Ед/л* (норма 0,0 – 0,0), что говорит об панкреатической этиологии плеврального выпота.

На этапе стационарного лечения на 5-й день от момента госпитализации выполнена *рентгеновская компьютерная томография (РКТ/КТ) органов грудной клетки*. Заключение: Очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Компрессионные сегментарные ателектазы в нижней доле и единичные субсегментарные ателектазы в средней доле правого легкого. Правосторонний гидроторакс с осумкованиями по ходу средостения справа. Скопления жидкости в области селезенки, дна желудка. Нечеткие гиподенсивные очаги в теле поджелудочной железы.

Через 2 дня с целью верификации жидкостных скоплений брюшной полости, была выполнена *компьютерная томография органов брюшной полости (КТ ОБП) с внутривенным контрастированием*. Исследование выполнено на компьютерном томографе Phillips Ingenuity 128. Протокол сканирования по программе «rapscas»: нативная фаза, поздняя артериальная (40 сек), венозная и отсроченная фаза контрастирования. Контрастное вещество: Омнипак, объем – 100 мл. Введение контрастного вещества: болюсное с помощью 2-х колбового ангиоинъектора Medrad. Лучевая нагрузка: 39,01 мЗв.

Протокол описания (сокращённый) КТ-исследования:

1. Постнекротические псевдокисты парапанкреатической клетчатки (в том числе с прорастанием задней стенки дна желудка), правой половины грудной полости.

2. Поджелудочная железа без признаков дефекта контрастирования, в размерах не увеличена. В толще паренхимы тела и хвоста неправильной формы киста 2.3x1.1 см, сообщающаяся с забрюшинной клетчаткой и дистальной дилатацией панкреатического протока до 0.3 см.

3. Парапанкреатическое скопление жидкости слева с распространением в околопочечное пространство с расширением периренальных перегородок и дальнейшим распространением по передней почечной и комбинированной фасции в малый таз. Малый выпот в параколической клетчатке справа.

4. Массивный правосторонний гидроторакс, толщиной до 4.3 см. с формированием компрессионного ателектаза нижней доли.

Заключение: КТ признаки осложнения панкреонекроза: постнекротические псевдокисты

парапанкреатической клетчатки, правой половины грудной полости, панкреатический внутренний свищ? Парапанкреатическое скопление жидкости с распространением в паранефральную клетчатку слева и малый таз. Рецидивирующий панкреатит. Массивный правосторонний гидроторакс с формированием компрессионного ателектаза нижней доли. Мелкая киста печени. Киста + микролит правой почки (*рисунок №1*).

На следующий день с целью уточнения диагноза и оценки панкреатобилиарной зоны была выполнена *магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости*. Исследование выполнено на МР-томографе Phillips Ingenia 1,5T. Последовательности: T1-ВИ, T2-ВИ, T2FS, DWI, ADC, MIP реконструкция, MRCP. Контрастирование: не проводилось. Заключение: МР-данные жидкостной структуры в проекции тела поджелудочной железы с мягкотканым субстратом и эктазией Вирсунгова протока дистальнее, распространенной инфильтрации левой половины брюшной полости и забрюшинного пространства до малого таза вдоль musculus iliopsoas, ограниченных жидкостных полостей паралиенально, параренально, подпеченочно вдоль левой доли, мелкой простой кисты правой почки, обширного правостороннего гидроторакса с частичным осумкованием парамедиастинально и компрессионным ателектазом нижней доли (*рисунок №2*).

Для верификации внутреннего панкреатического свища через 12 дней после госпитализации была выполнена дуоденоскопия, эндоскопическая ретроградная холангиография, эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ).

Было проведено *стентирование главного панкреатического протока*.

Рентгенологическое исследование: струна проводник определяется в проекции панкреатического протока. При тугом контрастировании определяется попадание контраста в парапортальные жидкостные скопления. План: Эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ). Стентирование главного панкреатического протока. Ход: на 12 часах произведена Вирсунготомия 3 мм. Установлен пластиковый стент 5 FR-5 см. Отмечается обильное поступление контраста и панкреатического сока с преципитатами. Заключение: свищ главного панкреатического протока.

Также была проведена *видеоэзофагогастродуоденоскопия (ВФГДС)* выявившая гастрит.

На следующий день для верификации внутреннего панкреатического свища, была проведена *КТ-фистулография*, по результатам которой: Контрастное вещество в кистозной структуре в проекции тела и хвоста поджелудочной железы, дилатированном проксимальном отделе Вирсунгова протока и его дилатированных ветвей, в подпеченочной псевдокисте? псевдокистах заднего средостения и парапанкреатическом скоплении жидкости вдоль передней почечной фасции слева (*рисунок №3*). Через 7 суток после установки стента Вирсунгова протока, появились боли в животе. Ситуация расценена как закупорка стента. Стент был удален эндоскопически. После этого болевой

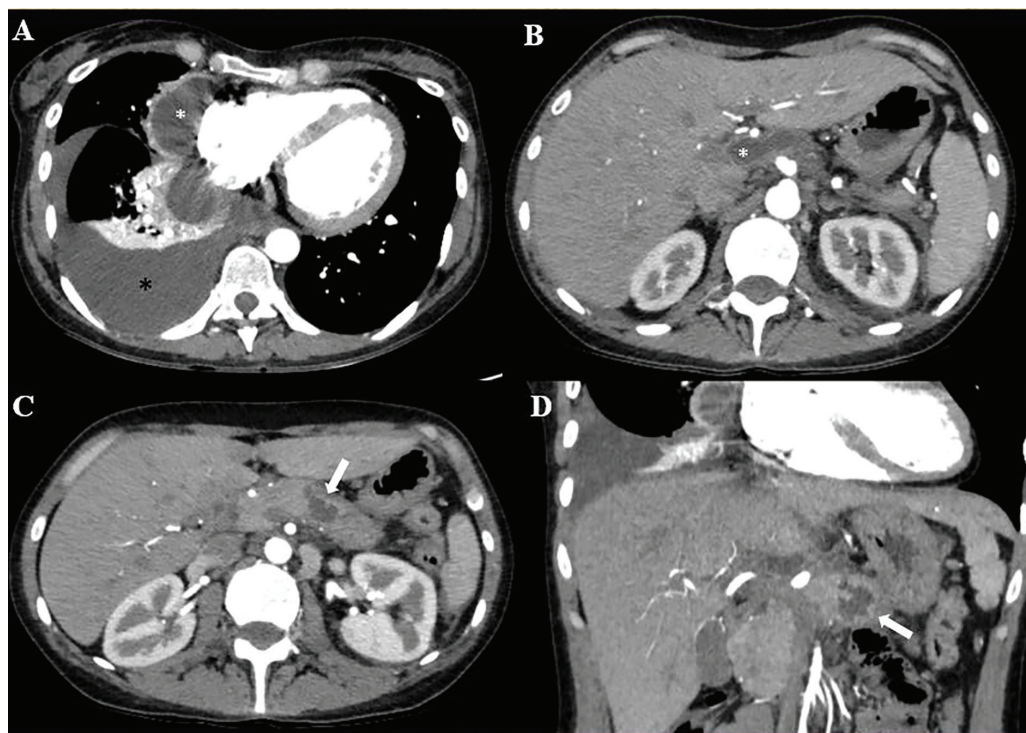


Рисунок 1. РКТ с контрастным усилением: правосторонний гидроторакс (чёрная звездочка) (А), постнекротические псевдокисты правой половины грудной клетки и парапанкреатической клетчатки (белая звёздочка) (А) и (В); Киста тела и хвоста поджелудочной железы (белая стрелка), сообщающаяся с забрюшинной клетчаткой и дистальной дилатацией панкреатического протока (С) и (D).

Figure 1. Contrast-enhanced CT: Right-sided hydrothorax (black asterisk) (A), postnecrotic pseudocysts of the right thorax and parapancreatic tissue (white asterisk) (A) and (B); Pancreatic body and tail cyst (white arrow) communicating with retroperitoneal tissue and distal pancreatic duct dilatation (C) and (D).

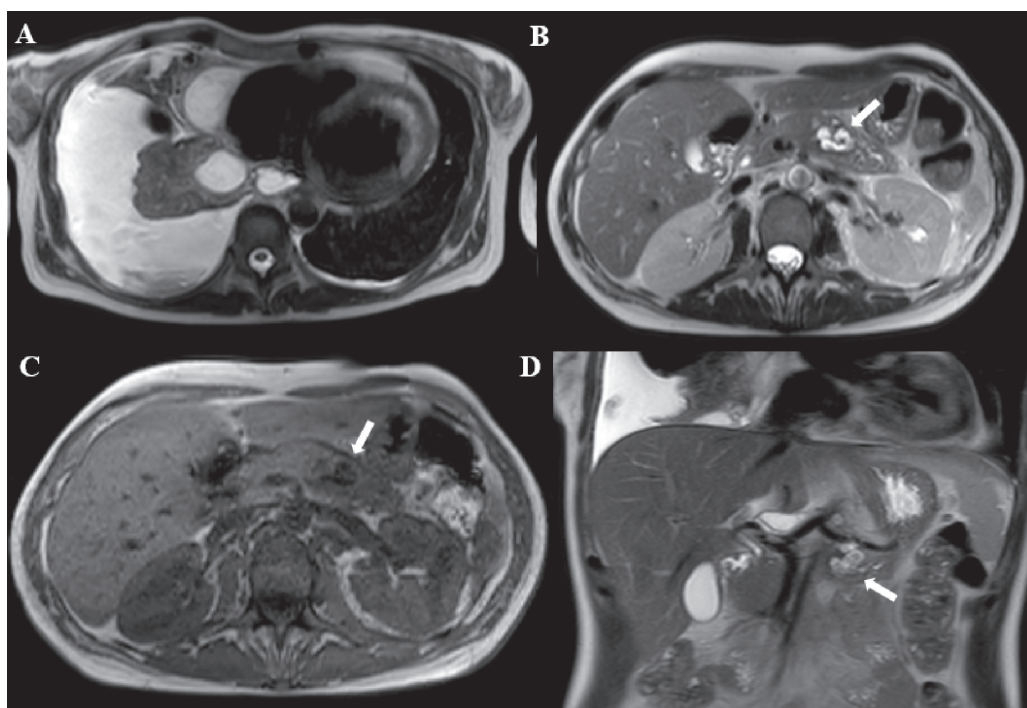


Рисунок 2. Магнитно-резонансная томография без контрастного усиления: T2-ВИ (А, В, D) и T1-ВИ in-phase (С). Правосторонний гидроторакс с частичным осумкованием парамедиастинально (А), жидкостная структура в проекции тела поджелудочной железы (белая стрелка) (В, С, D).

Figure 2. Magnetic resonance imaging without contrast enhancement: T2-WI (A, B, D) and T1-WI in-phase (C). Right-sided hydrothorax with partial paramediastinal draining (A), a fluid structure in the projection of the pancreatic body (white arrow) (B, C, D).

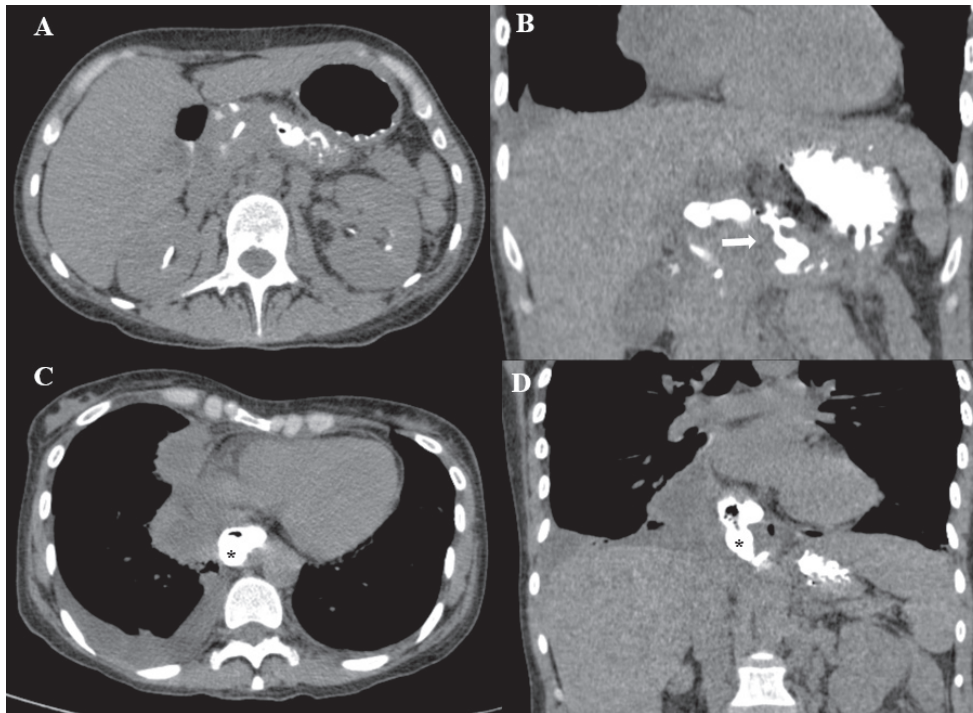


Рисунок 3. КТ-фистулография. Контрастное вещество в кистозной структуре в проекции тела и хвоста поджелудочной железы (А, в проекции головки поджелудочной железы так же виден стент), дилатированном проксимальном отделе Вирзунгова протока и его дилатированных ветвях, определяется внутренний панкреатический свищ (В), контрастное вещество в псевдокистах заднего средостения (черная звёздочка) (С, D).
 Figure 3. CT-fistulography. Contrast agent in the cystic zone in the projection of the pancreas body and tail (A, a stent is also visible in the projection of the pancreas head), the dilated proximal part of the Wirsung duct and its dilated branches, an internal pancreatic fistula is determined (B), contrast agent in the pseudocysts of the posterior mediastinum (black asterisk) (C, D).

синдром был купирован. Коллегиально обсуждена тактика ведения больной, принято решение продолжать консервативную терапию. Заключение: КТ признаки внутреннего панкреатического свища (рисунок №3).

Так же для оценки постнекротических псевдокист, плеврального выпота после плевральных пункций, выполнялась КТ органов грудной клетки (ОГК) и КТ ОБП в динамике через 11, 26, 41, 53, 62 дня (рисунок 4). На фоне проводимого лечения, уменьшение

гидроторакса с обеих сторон и улучшение пневматизации легких. Уменьшение параэзофагеального и парамедиастинальных ограниченных скоплений. Осумкованное жидкостное скопление в эпигастрии слева со смешанной динамикой (на КТ через 26 дней после госпитализации увеличение его размеров, в дальнейшем в динамике некоторое уменьшение размеров). Уменьшение свободного внутрибрюшного выпота. Новых патологических изменений в динамике не обнаружено.

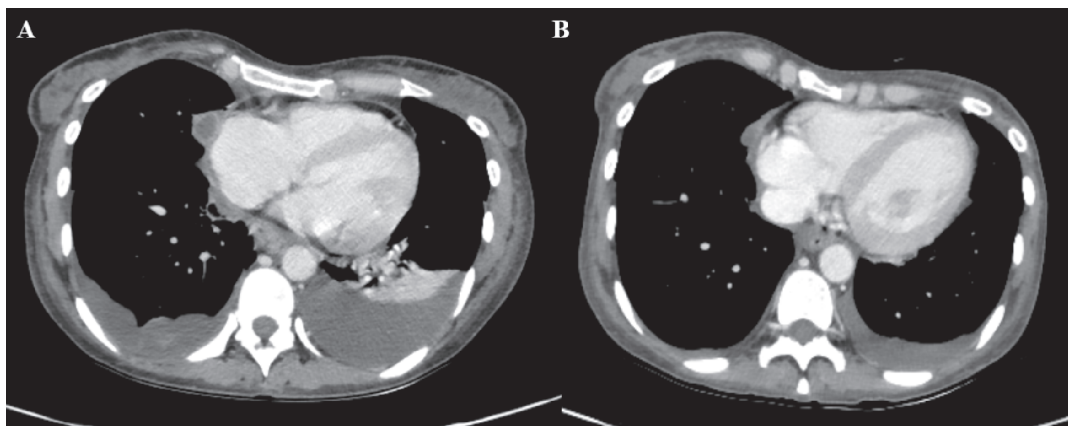


Рисунок 4. Рентгеновская компьютерная томография с контрастным усилением. 26-й (А), 62-й (В) день госпитализации. Уменьшение количества плеврального выпота, уменьшение размера постнекротических псевдокист правой половины грудной клетки.
 Figure 4. Contrast-enhanced X-ray computed tomography. Day 26 (A) and day 62 (B) upon hospitalization. Decreased pleural effusion and the decreased size of postnecrotic pseudocysts of the right side of the chest.

Обсуждение. Исходя из анамнестических данных, мы видим, что клиническая манифестация заболеваний соединительной ткани началась у пациентки с 2015 года, когда появились посинение, побеление, покраснение пальцев кистей и стоп на холод, отечность кистей, боли в суставах, высыпания на теле. Плевральный выпот является наиболее частым проявлением поражения легких при СКВ, и, по некоторым данным, он встречается у 45-60 % пациентов с СКВ. Плевральная жидкость в большинстве случаев экссудативная и часто двусторонняя [8]. В данном случае было установлено, что плевральный выпот был обусловлен панкреатогенной причиной (наличие амилазы 3177,3 Ед/л в пункционной жидкости). Панкреатогенные плевриты могут осложнять течение как острого, так и хронического панкреатита. Плевральный выпот при ОП встречается в 3–17 % случаев, при хроническом – значительно реже, менее 1 %, обычно возникает при формировании кист или панкреатических свищей. Как правило, плевральный выпот носит реактивный характер с низкой активностью амилазы и исчезает после успешного консервативного лечения ОП [9].

Так же вероятным следствием прошлого перенесенного панкреатита в 2020 году являются постнекротические псевдокисты парапанкреатической клетчатки и средостения. Псевдокисты поджелудочной железы – это ограниченные скопления жидкости, богатой панкреатическими ферментами, кровью и некротическими тканями. Они являются относительно частым осложнением хронического панкреатита. Чаще всего они распространяются на окружающие структуры, но иногда могут локализоваться в необычных областях, одной из которых является средостение. Медиастинальная псевдокиста поджелудочной железы (МПК) – редкая находка, часто проявляющаяся нетипичными симптомами [10]. По данным литературы, только в 0,4–1% наблюдений псевдокисты ПЖ проникают в средостение или образуют сообщение с плевральной полостью. Для диагностики медиастинальных панкреатогенных кист исследуют активность α -амилазы в плевральном экссудате. Большое ее содержание указывает на панкреатико-плевральный свищ (или) МПК. В редких наблюдениях они могут достигать ротоглотки. Активность α -амилазы в плевральном содержимом >1000 ед/л свидетельствует о формировании панкреатико-плеврального свища, а обнаружение псевдокист по задней поверхности ПЖ в области тела и хвоста служит фактором риска их распространения в средостение [7]. С целью диагностики были использованы следующие инструментальные методы: УЗИ, КТ, КТ-фистулография, МРТ, дуоденоскопия, эндоскопическая ретроградная холангиография. Пациентка была на консервативной терапии (получала в/в инфузионную терапию, спазмолитики (но-шпа), анальгетики, антибиотики (цефтриаксон, метронидазол, ципрофлоксацин, меронем, ванкомицин, левофлоксацин), ингибиторы протеаз (апротекс), ингибиторы протонной помпы (ульказол), октреотид, препараты железа, ГКС (глюкокортикоид) (преднизолон). Так же пациентке проводились плевральные пункции (8 раз за период лечения), для купирования

двухстороннего гидроторакса. С целью малоинвазивного лечения постнекротических псевдокист и внутреннего панкреатического свища, было произведена эндоскопическая папиллосфинктеротомия и стентирование главного панкреатического протока, после его установки и на фоне консервативного лечения в динамике постнекротические псевдокисты уменьшились в размерах. По данным авторов Будзинский С. А. и др. в их исследовании панкреатикодуоденальное стентирование технически оказалось выполнимым в 66,7% наблюдений и во всех наблюдениях привело к стойкому закрытию свища. При этом эндоскопическая коррекция в 93,8% из этих наблюдений, явилась окончательным методом лечения свищей и других протоковых изменений поджелудочной железы [11]. В ситуации с описанной пациенткой на фоне консервативной терапии болевой синдром купирован. Клиника панкреатита и плеврита разрешились. Показаний для пункционного дренирования нет. Пациентка была выписана через 66 дней лечения в удовлетворительном состоянии под наблюдение хирурга, терапевта по месту жительства.

Выводы.

Представленное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует:

Вариабельность отдалённых осложнений острого деструктивного панкреатита.

Высокую терапевтическую эффективность консервативного лечения пациентки в сочетании с панкреатикодуоденальным стентированием.

Высокие возможности мультимодальной диагностики в выявлении и точной локализации внутреннего панкреатического свища и оценке сопутствующей патологии.

Необходимость взаимодействия диагностических и клинических служб.

***Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

***Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rodriguez EA, Sussman DA, Rodriguez VR. Systemic lupus erythematosus pancreatitis: an uncommon presentation of a common disease. Am J Case Rep. 2014; 15: 501-503. DOI: 10.12659/AJCR.891281
2. Abughazaleh S, Alsakarneh S, Hattar M, et al. Systemic Lupus Erythematosus in Disguise: Acute Pancreatitis as Initial Presentation. J Investig Med High Impact Case Rep. 2023; 11: 23247096231185480. DOI: 10.1177/23247096231185480
3. Бойко Т.В., Брегель Л.В., Матюнова А.Е., [и др.]. Острый панкреатит в сочетании с язвами желудка и гепатитом при системной красной волчанке у подростка 16 лет // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – № 99 (3). – С. 289-294. [Bojko TV, Bregel' LV, Matyunova AE, et al. Ostryj pankreatit v sochetanii s yazvami zheludka i

- gепатитом при системной красной волчанке у подростка 16 лет [Acute pancreatitis in combination with stomach ulcers and hepatitis in a 16 year old adolescent with systemic lupus erythematosus]. *Pediatriya imeni GN Speranskogo* [Pediatrics named after GN Speransky]. 2020; 99 (3): 289-294. (In Russ.).
4. Gupta T, Singh A, Chauda R, et al. Acute Pancreatitis: A Rare Presentation of Systemic Lupus Erythematosus. *Journal Of Medical Cases*. 2017; 8 (4): 105-107.
 5. Unegbu FC, Anjum F. Pancreatic Fistula [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560871/>
 6. Siva Sankar A, O K P, Banu KJ, Pon Chidambaram M. A Single-Center Experience of Internal Pancreatic Fistulas. *Cureus*. 2022; 14 (9): e29181. DOI: 10.7759/cureus.29181
 7. Котельникова Л.П., Плаксин С.А., Бурнышев И.Г., Трушников Д.В. Факторы риска формирования наружных и внутренних панкреатических свищей после панкреонекроза // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2021. – № 26 (2). – С. 39-49. [Kotel'nikova LP, Plaksin SA, Burnyshev IG, Trushnikov DV. Faktory riska formirovaniya naruzhnyh i vnutrennih pankreaticheskikh svishchej posle pankreonekroza [Predictors for external and internal pancreatic fistulas after pancreatic necrosis]. *Annaly hirurgicheskoy gepatologii* [Annals of HPB Surgery]. 2021; 26 (2): 39-49. (In Russ.)]. DOI: 10.16931/10.16931/1995-5464.2021-2-39-49
 8. Kim S, Park HB, Cho YK, et al. Refractory pleural effusion in systemic lupus erythematosus treated by pleurectomy. *Journal of Rheumatic Diseases*. 2017; 24 (1): 43. DOI: 10.4078/jrd.2017.24.1.43
 9. Котельникова Л.П., Плаксин С.А., Кудрявцев П.Л., Фаршатова Л.И. Лёгочно-плевральные осложнения панкреатита // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. – 2017. – № 176 (3). – С.28-31. [Kotel'nikova LP, Plaksin SA, Kudryavcev PL, Farshatova LI. Lyogocnoplevral'nye oslozneniya pankreatita [Pulmonary-pleural complications of pancreatitis]. *Vestnik hirurgii imeni II Grekova* [Grekov's Bulletin of Surgery]. 2017; 176 (3): 28-31. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/0042-4625-2017-176-3-28-31
 10. Panyko A, Vician M, Dubovský M, Škubla R. Mediastinal Pancreatic Pseudocyst with Hemoptysis – A Thoracic Complication of Pancreatitis. *Cureus*. 2020; 12 (11): e11518. DOI: 10.7759/cureus.11518
 11. Будзинский С.А., Шаповальянц С.Г., Федоров Е.Д., Шабрин А.В. Эндоскопическое транспапиллярное панкреатическое стентирование в лечении свищей поджелудочной железы (с комментарием А.Г. Кригера) // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2017. – № 2. – С.32-44. [Budzinskij SA, Shapoval'yanc SG, Fedorov ED, Shabrin AV. Endoskopicheskoe transpapillyarnoe pankreaticheskoe stentirovanie v lechenii svishchej podzheludochnoj zhelezy (s kommentariem AG Krigera) [Endoscopic pancreatic stenting in pancreatic fistulas management (with commentary by AG Krieger)]. *Khirurgiya; Zhurnal imeni NI Pirogova* [Pirogov Russian Journal of Surgery]. 2017; 2: 32-44. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia2017232-44

СИНДРОМ МОБИЛЬНЫХ КОГТЕОБРАЗНЫХ ПАЛЬЦЕВ СТОПЫ (CHECKREIN DEFORMITY) (клинический случай)

УСОЛЬЦЕВ ИВАН ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4175-8403; канд. мед. наук, научный сотрудник ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Россия, 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.

Тел. 8-395-229-03-44. E-mail: ivu38@mail.ru

ЛЕОНОВА СВЕТЛАНА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-3675-6355; докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Россия, 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.

Тел. 8-395-229-03-44. E-mail: svetlana.leonova.1963@mail.ru

ГУБАРЬ ИЛЬЯ ЕВГЕНЬЕВИЧ, ORCID ID: 0009-0000-8912-3995; аспирант ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Россия, 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. 8-395-229-03-44.

E-mail: gybarilya@yandex.ru, <http://orcid.org/>

ВАСИЛЬЕВ ВЯЧЕСЛАВ ЮРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-7545-4419; заведующий травматолого-ортопедическим отделением № 2 ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Россия, 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. 8-395-229-03-44. E-mail: coxa_vara@mail.ru

Реферат. Введение. Синдром мобильных когтеобразных пальцев стопы или, как его принято называть в англоязычной литературе, checkrein deformity – это редкая динамическая деформация пальцев стопы, развивающаяся вторично по отношению к любому травмирующему фактору на уровне голеностопного сустава и стопы. Особенностью же представленного клинического примера является то, что данная патология развилась в условиях отсутствия прямого воздействия на вышеперечисленные анатомические области. В доступной нам литературе мы не нашли упоминаний или описаний подобного клинического наблюдения. **Цель** – продемонстрировать клиническое наблюдение пациентки с синдромом мобильных когтеобразных пальцев стопы, который развился спонтанно. **Материалы и методы.** В статье представлен результат оперативного лечения данной патологии у пациентки 52 лет, и оценены функциональные изменения посредством педобарометрического и стабиллометрического исследований. **Результаты и их обсуждение.** Пациентка 52 лет, через четыре месяца после планового оперативного вмешательства (аугментационная маммопластика), обратила внимание на ограничение движений в I и II плюснефаланговом суставе при определенном положении левой стопы, которое прогрессировало и затрудняло ходьбу и вставание на носочки. Факт какой-либо травмы установлен не был. Консервативное лечение должного эффекта не дало. Было выполнено оперативное вмешательство, которое заключалось в релизе и Z-образном удлинении сухожилий длинного сгибателя первого пальца и длинного сгибателя пальцев стопы. После операции была выполнена иммобилизация оперированной стопы в течение 6 недель задней гипсовой шиной под углом 90 градусов. За время лечения не было отмечено никаких отклонений в состоянии пациентки, клинико-лабораторных показателей. Швы были сняты на четырнадцатые сутки. Через 6 недель после операции была прекращена иммобилизация и разрешена ходьба с постепенным увеличением нагрузки. Результатом оперативного вмешательства стало купирование проявлений синдрома когтеобразных пальцев стопы и восстановление опороспособности стопы, что позволило пациентке вернуться к своему обычному образу жизни без каких-либо ограничений, а объективным критерием эффективности стало улучшение основных педобарометрических и стабиллометрических показателей. **Выводы.** Полученный результат лечения пациентки с синдромом мобильных когтеобразных пальцев стопы, позволяет сделать вывод о приемлемости хирургического метода лечения, а также побуждает к дальнейшему поиску причин развития данного синдрома и возможных вариантов его профилактики.

Ключевые слова: когтеобразные пальцы стопы, checkrein deformity, хирургическое лечение, педобарометрия. **Для ссылки.** Усольцев И.В., Леонова С.Н., Губарь И.Е., Васильев В.Ю. Синдром мобильных когтеобразных пальцев стопы (Checkrein deformity) (клинический случай) // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 6. – С. 120–127. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).120-127.

MOBILE CLAW TOE SYNDROME (CHECKREIN DEFORMITY): a clinical case

USOLTSEV IVAN V., ORCID ID: 0000-0002-4175-8403; Cand. sc. med., Researcher at Irkutsk Science Centre of Surgery and Traumatology, 1 Bortsov Revolutsii str., 664003 Irkutsk, Russia. Tel. +7-395-229-03-44. E-mail: ivu38@mail.ru

LEONOVA SVETLANA N., ORCID ID: 0000-0003-3675-6355; Dr. sc. med., senior researcher of Irkutsk Science Centre of Surgery and Traumatology, 1 Bortsov Revolutsii str., 664003 Irkutsk, Russia. Tel. +7-395-229-03-44. E-mail: svetlana.leonova.1963@mail.ru

GUBAR ILIYA E., ORCID ID: 0009-0000-8912-3995; PhD Student at Irkutsk Science Centre of Surgery and Traumatology, 1 Bortsov Revolutsii str., 664003 Irkutsk, Russia. Tel. +7-395-229-03-44. E-mail: gybarilya@yandex.ru

VASILEV VYACHESLAV Y., ORCID ID: 0000-0001-7545-4419; Head of the Department of Traumatology and Orthopedy No. 2, Irkutsk Science Centre of Surgery and Traumatology, Russia, 1 Bortsov Revolutsii str., 664003 Irkutsk, Russia. Tel. +7-395-229-03-44. E-mail: coxa_vara@mail.ru

Abstract. Introduction. The syndrome of mobile claw toes or, as it is commonly called in the English-language scientific literature, checkrein deformity is a rare dynamic deformity of toes that develops secondary to any traumatic factor at the level of the ankle joint and foot. A special aspect of the clinical example presented is that the pathology developed without any direct impact on the above-mentioned anatomical areas. We have not found any references to

or descriptions of such a clinical observation in the literature available. **The aim** of the publication was to demonstrate the clinical observation of a patient with the spontaneously developed syndrome of mobile claw toes. **Materials and Methods.** The article presents the outcomes of the surgical treatment of this pathology in a 52-year-old female patient and evaluates the resulting functional changes using pedobarometric and stabilometric tests. **Results and Discussion.** A 52-year-old female patient, four months after the planned surgical intervention (augmentation mammoplasty), drew attention to the restriction of movements in the I and II metatarsophalangeal joints in a certain left foot position, which progressed and made it difficult to walk and stand on tiptoes. No preceding injury facts have been established. Conservative treatment did not produce the desired effect. Surgical intervention was performed, which consisted in the release and Z-shaped elongation of the tendons of the long flexor of the first finger and the long flexor of the toes. After the surgery, the operated foot was immobilized for 6 weeks with a posterior plaster splint at an angle of 90 degrees. During the treatment, there were no abnormalities in the patient's condition or in clinical and laboratory parameters. The stitches were removed on the fourteenth day. Six weeks after the operation, immobilization was discontinued, and walking was allowed with a gradual loading increase. The surgical intervention resulted in the relief of manifestations of the claw toes syndrome and the restoration of foot support, which allowed the patient to return to her usual lifestyle without any restrictions, and the objective criterion of effectiveness was the improvement of basic pedobarometric and stabilometric indicators. **Conclusions.** The patient treatment outcome obtained regarding the syndrome of mobile claw toes allows us to conclude that surgical treatment is acceptable and encourages further search for the causes of this syndrome and possible options of preventing it.

Keywords: claw toe, checkrein deformity, surgical treatment, pedobarometry.

For reference: Uoltsev IV, Leonova SN, Gubar IE, Vasilev VY. Mobile claw toe syndrome (checkrein deformity): A clinical case. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (6): 120-127. **DOI:** 10.20969/VSKM.2024.17(6).120-127.

Введение. В иностранной литературе для обозначения одного из видов деформации пальцев стопы принят термин «checkrein deformity». Это редкая динамическая деформация пальцев стопы, возникающая вследствие переломов дистального отдела костей голени и стопы [1-10], повреждений капсульно-связочного аппарата на уровне голеностопного сустава [11], а так же после забора фрагмента малоберцовой кости для аутопластики [12-14], и других травмирующих агентов [15, 16]. Дословный перевод термина «checkrein deformity» на русский язык - «вожжевая деформация» (от слова вожжи), является жаргонизмом и по нашему мнению, не корректен, ввиду отсутствия истинной деформации (анатомических изменений), а само слово «вожжи», в данном контексте, не отражает сути патологии и затрудняет восприятие. В связи с чем, мы считаем более обоснованным использование названия – синдром мобильных когтеобразных пальцев. Учитывая немногочисленные случаи данного заболевания, а также тот факт, что оно часто остается нераспознанным, трудно установить его истинную распространенность.

Данный синдром характеризуется сгибательной установкой пальцев стопы в плюснефаланговом и межфаланговом суставах в положении разгибания в голеностопном суставе, которая полностью устраняется при сгибании в голеностопном суставе, являясь мобильной. Этот феномен нарушает перекал стопы в фазу толчка при ходьбе, что заставляет пациента испытывать затруднения с передвижением и ношением обуви. Учитывая близость анатомического расположения сухожилия длинного сгибателя первого пальца и сухожилия длинного сгибателя пальцев стопы в главном узле Генри, синдром может проявляться когтеобразной установкой только первого пальца или нескольких пальцев стопы [13, 14, 16-20]. В основе развития заболевания лежит процесс формирования рубцовой ткани или новообразующейся костной мозоли в зоне расположения сухожилия длинного сгибателя первого пальца стопы, что ограничивает его подвижность [8]. Так же, имеются

данные о возникновении синдрома в результате фиброзной перестройки мышечной ткани [15].

В доступной нам литературе мы нашли только одно упоминание о консервативном лечении данного синдрома, итогом которого было облегчение боли и улучшение способности пациента ходить [1]. Основным же методом лечения является хирургический, включающий различные варианты: простой релиз сухожилия длинного сгибателя первого пальца в месте перелома [5,6], релиз в сочетании с Z-образным удлинением сухожилия длинного сгибателя первого пальца в зоне перелома [15], Z-образное удлинение сухожилия длинного сгибателя первого пальца на уровне среднего отдела стопы [12] или в пределах тарзального канала за внутренней лодыжкой [9,16,17]. Вне зависимости от используемой методики, в послеоперационном периоде выполнялась лечебная физкультура для восстановления движений в суставах стопы и профилактики контрактур.

Цель исследования. Продемонстрировать клинический пример успешного хирургического лечения пациента с синдромом мобильных когтеобразных пальцев стопы.

Материал и методы.

Пациентка Я., 52 года. Поступила в клинику Иркутского научного центра хирургии и травматологии (ИНЦХТ) на оперативное лечение с направительным диагнозом: стенозирующий лигаментит длинного сгибателя первого пальца левой стопы. Болевой синдром. Пациентка подписала информированное согласие и разрешение на использование её данных для научных исследований.

Из анамнеза, пациентка считает себя больной в течение года, когда через четыре месяца после планового оперативного вмешательства (аугментационная маммоластика), обратила внимание на ограничение движений в I и II плюснефаланговом суставе при определённом положении левой стопы. Факт травмы пациентка отрицала. Со временем, ограничение в вышеуказанных суставах только прогрессировало, присоединились затруднения

при ходьбе и вставании на носочки, консервативное лечение должного эффекта не дало. Обратилась на консультацию в консультативно-диагностическое отделение ИНЦХТ, было рекомендовано оперативное лечение. (рис. 1, рис. 2).

Предоперационное планирование

При анализе литературных данных, а также с учетом анатомических особенностей и данных анамнеза, предполагаемой зоной для оперативного вмешательства большинством авторов рекомендуется либо дистальная треть голени, либо уровень среднего отдела стопы, в проекции перекреста двух сухожилий. Эти две анатомические области указаны, как наиболее вероятные для формирования спаечного процесса. Однако, в нашем случае, с учетом отсутствия какого-либо травмирующего фактора в анамнезе, предположить уровень вмешательства

было затруднительно. Соответственно, для ревизии сухожилий были запланированы обе анатомические области. Объем оперативного вмешательства так же варьировал от простого тенотомии и рассечения всех рубцовых перемычек, которые могли ограничивать скольжение сухожилий, до Z-образного удлинения сухожилий длинного сгибателя первого пальца и длинного сгибателя пальцев стопы.

Техника операции.

Оперативное вмешательство проводилось с использованием пневможгута в нижней трети бедра. После трехкратной обработки раствором антисептика левой стопы, проекционным разрезом длиной 7 см по медиальной поверхности в нижней трети голени выполнен доступ к сухожильному комплексу, состоящему (если двигаться от заднего края внутренней лодыжки к ахилловому сухожилию) из сухожилия задней большеберцовой мышцы, сухожилия длинного сгибателя пальцев стопы и сухожилия длинного сгибателя первого пальца стопы. При ревизии всех сухожилий не было отмечено каких-либо видимых их повреждений, равно как и каких-то рубцовых перемычек, способных создавать механическое препятствие скольжению сухожилий. Из особенностей было отмечено только лишь снижение тонуса сухожилий обоих сгибателей по отношению к сухожилию задней большеберцовой мышцы. При пассивном натягивании обоих сухожилий сгибателей так же было отмечено значимое снижение их мобильности в дистальной части, сопровождавшееся сопротивлением и отсутствием сгибания соответствующих пальцев стопы. Исходя из этого был сделан вывод, что предполагаемой зоной «стенозирования» сухожилий был главный узел Генри, располагающийся тотчас под ладьевидной костью, где сухожилие длинного сгибателя первого пальца и сухожилие длинного сгибателя пальцев стопы образуют перекрест. Далее, из отдельного проекционного разреза длиной 5,0 см по медиальной поверхности стопы выполнен доступ



Рисунок 1. Внешний вид обеих стоп стоя до операции (вид спереди).
Figure 1. Appearance of feet before surgery (front view).



Рисунок 2. Внешний вид левой стопы до операции (вид сбоку): а – в положении сгибания в голеностопном суставе, б – в положении разгибания в голеностопном суставе.
Figure 2. Appearance of the left foot before surgery (side view): а – in plantar flexion, б – in dorsal flexion.

к ладьевидной кости и энтезису сухожилия задней большеберцовой мышцы. Затем, спустившись к подошвенной поверхности, после рассечения сухожильного удерживателя, были визуализированы оба сухожилия сгибателей и их перекрест. Однако, в данной анатомической области так же не было найдено морфологических изменений. По-прежнему, в положение максимального разгибания в голеностопном суставе отмечалась сгибательная установка I и II пальцев. Было принято решение о выполнении Z-образной удлинняющей тенопластики сухожилий длинного сгибателя первого пальца и длинного сгибателя пальцев стопы. Концы сухожилий были адаптированы так, чтобы обеспечивалось нейтральное положение первого и второго пальцев при максимальном разгибании стопы в голеностопном суставе. Суммарное удлинение каждого сухожилия составило 20 мм, с последующим швом концов сухожилий «бок в бок». Затем, проведен заключительный контроль прочности сухожильного шва, лаваж раны растворами антисептиков, послойные швы на раны. Ас. повязки. Эластичное бинтование нижних конечностей. Имобилизация левой стопы задней гипсовой шиной под углом 90 градусов в голеностопном суставе.

Послеоперационное ведение.

Согласно протоколу ведения пациентов после снятия шва сухожилия, была рекомендована гипсовая иммобилизация оперированной стопы в течение 6 недель. За время лечения в клинике не было отмечено никаких отклонений в состоянии пациентки, клинико-лабораторных показателей, что позволило выписать ее на амбулаторный этап лечения. Швы сняты на четырнадцатые сутки. Через 6 недель после выполненного оперативного вмешательства, была прекращена иммобилизация и разрешена ходьба с постепенным увеличением нагрузки, а также рекомендованы курсы физиопроцедур и лимфодренажного массажа. Купирование послеоперационного отека и восстановление опорно-

способности стопы позволили пациентке вернуться к своему обычному образу жизни без каких-либо ограничений (Рис.3, Рис.4).

Стабилометрическое и педобарометрическое исследование.

Для оценки функциональных изменений перед операцией, а также через 6 месяцев после операции было выполнено стабилометрическое и педобарометрическое исследования. Был использован педобарометрический комплекс COMEX Health Solution, модель PS-3500i R-2 ADVANCED (Италия) со стабилометрическим модулем. Стабилометрическое исследование проводилось согласно разработанным рекомендациям Международного общества исследования основной стойки [Karpeyn T.S. et al., 1983]. Продолжительность стабилометрического



Рисунок 3. Внешний вид обеих стоп стоя через 6 месяцев после операции (вид спереди).
Figure. 3. Appearance of feet 6 months after the surgery (front view).



Рисунок 4. Внешний вид левой стопы через 6 месяцев после операции (вид сбоку): а – в положении сгибания в голеностопном суставе, б – в положении разгибания в голеностопном суставе.
Figure 4. Appearance of the left foot 6 months after the surgery (side view): a – in plantar flexion, b – in dorsal flexion

исследования составила 20 сек, с «европейской» установкой стоп. Были оценены: положение общего центра давления на платформу, его симметричность в координатах пациента, симметричность распределения нагрузки между конечностями, площадь статокинезиограммы, как для каждой конечности по отдельности, так и общую, а также коэффициент LFS, как показатель расходуемой энергии для управления ортостатической позой.

Педобарометрическое исследование состояло из двух частей: исследование распределения давления под стопой в основной стойке и при ходьбе. Дополнительно при ходьбе были оценены такие показатели как: время контакта стопы, площадь контакта стопы, среднее давление под стопой.

По данным дооперационного стабилметрического исследования (рис.5), было отмечено ком-

пенсационное смещение положения общего центра давления в сторону правой (интактной) конечности, а также значимый дисбаланс в площади статокинезиограмм (рис.6) в пользу правой стопы (0,16 мм² против 0,62мм²), при этом общая площадь статокинезиограммы составила 1,33 мм².

Данные дооперационного педобарометрического исследования до операции в основной стойке (рис.7) показали, что среднее давление под первым пальцем левой стопы было в два раза больше по сравнению с правой стопой (18кПа и 9 кПа соответственно). При педобарометрическом исследовании во время ходьбы при разнице по площади контакта обеих стоп в пользу правой стопы (104 см² и 115 см² соответственно), среднее давление и время контакта было больше (54кПа и 51кПа) (2870 ms и 2430 ms) на левой стороне.

Для оценки динамики через 6 месяцев после операции пациентке так же был проведен комплекс функциональных исследований по вышеперечисленным показателям. Стабилметрическое исследование (рис.8) показало, что смещение общего центра давления (ОЦД) вправо сохранилось, что может быть объяснено продолжающейся компенсацией или устоявшимся стереотипом, который сформировался за время болезни, а также недостаточной продолжительностью наблюдения. Тем не менее, площадь статокинезиограммы левой нижней конечности увеличилась до 0,44мм², приобрела более эллипсовидную форму, и стала более симметричной по сравнению с правой стопой (рис.9). Так же уменьшился дисбаланс в площади статокинезиограммы между конечностями (0,44мм² и 0,90мм²)

Коэффициент LFS, как показатель расходуемой энергии для управления ортостатической позой, так же стал меньше, что говорит о положительной динамике (от 11,6 до 9,3).

При сравнении данных педобарометрии в основной стойке, до и после операции отмечено снижение среднего давления под первым пальцем левой стопы до 10 кПа. Педобарометрические показатели, полученные во время ходьбы (рис.10),

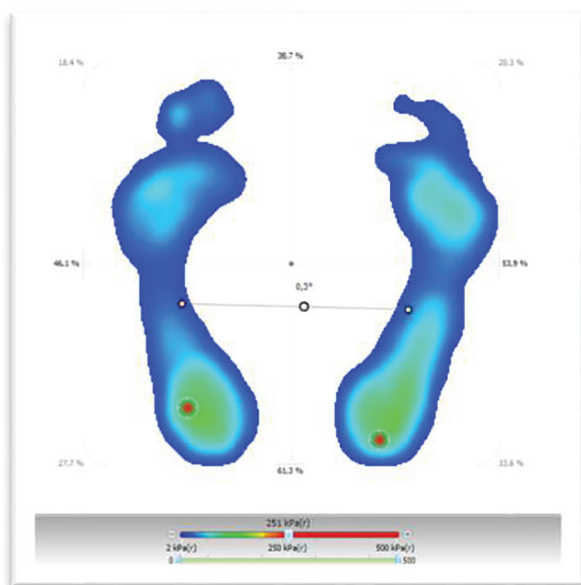


Рисунок 5. Стабилметрическое исследование пациентки Я. до операции.
Figure 5. Stabilometric study of patient Ya. before the surgery.

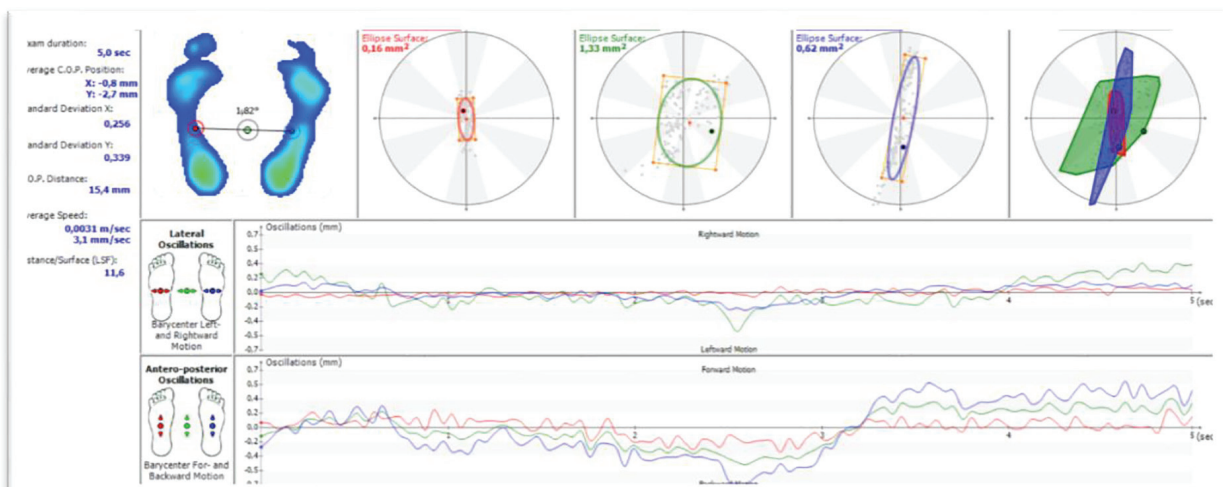


Рисунок 6. Стабилметрическое исследование пациентки Я. до операции (продолжение).
Figure 6. Stabilometric study of patient Ya. before the surgery (continued).

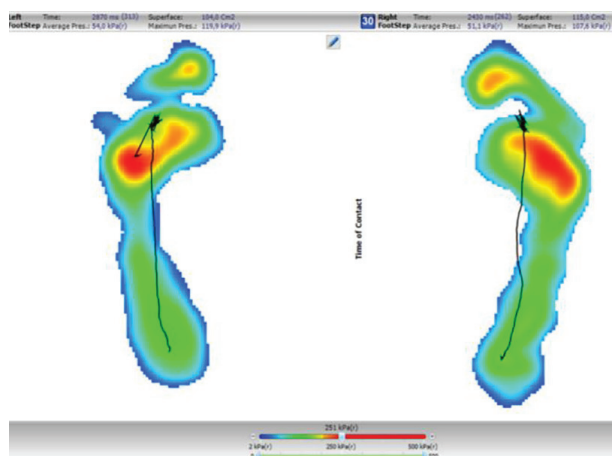


Рисунок 7. Педобарометрическое исследование пациентки Я. до операции.
Figure 7. Pedobarometric study of patient Ya before the surgery.

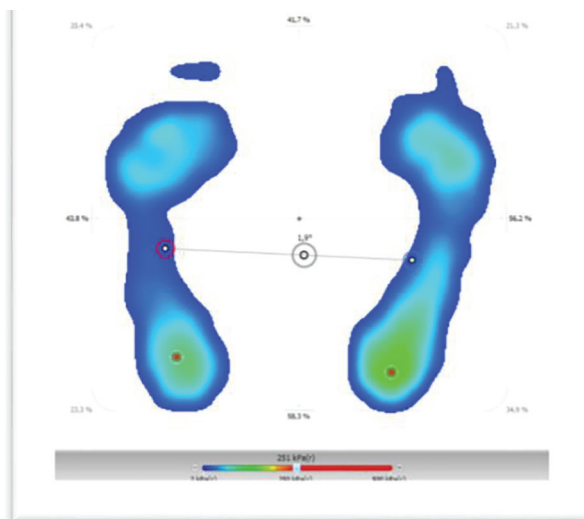


Рисунок 8. Стабилиметрическое исследование пациентки Я. через 6 месяцев после операции.
Figure 8. Stabilometric study of patient Ya. 6 months after the surgery.

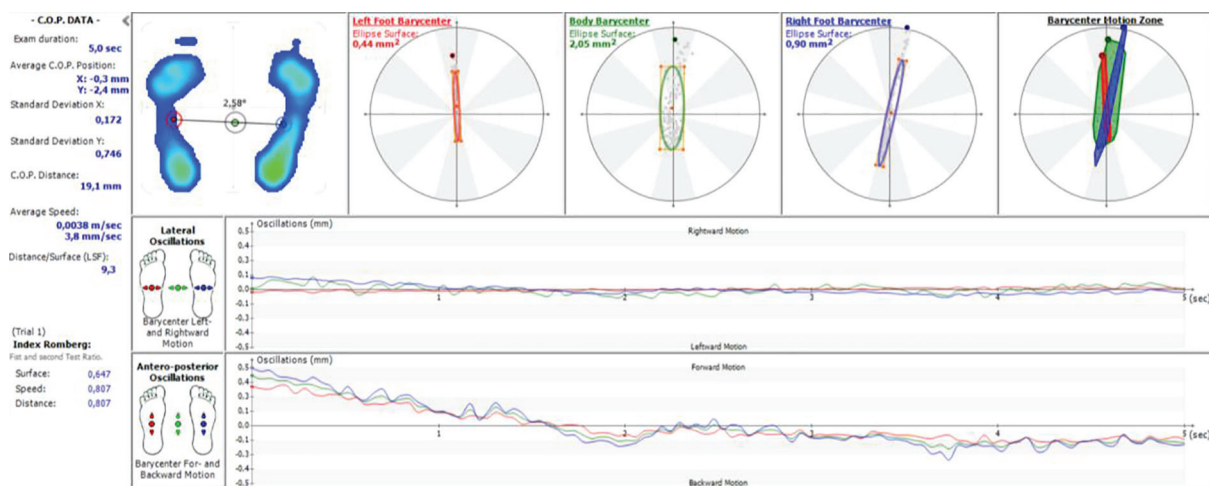


Рисунок 9. Стабилиметрическое исследование пациентки Я. через 6 месяцев после операции (продолжение).
Figure 9. Stabilometric study of patient Ya. 6 months after the surgery (continued).

демонстрируют общее снижение локального давления под первым пальцем левой стопы, а также большую симметричность использования обеих стоп. Так, время контакта левой и правой стопой стали практически одинаковым 1740 и 1720 ms, площадь контакта во время шага 115 и 116 см², а также показатель среднего давления под левой и правой стопой 51,5 kPa и 48,9 kPa, соответственно отличались незначительно.

Результаты и их обсуждение.

Первое упоминание о данной патологии было сделано в 1960 году F. Jimeno-Vidal, когда у пациентов после перелома пяточной кости развился синдром мобильных когтеобразных пальцев стопы, что было расценено как осложнение [14]. В последующем в литературе встречаются немногочисленные упоминания о данной патологии [21,22], при этом количество наблюдений в публикациях не было

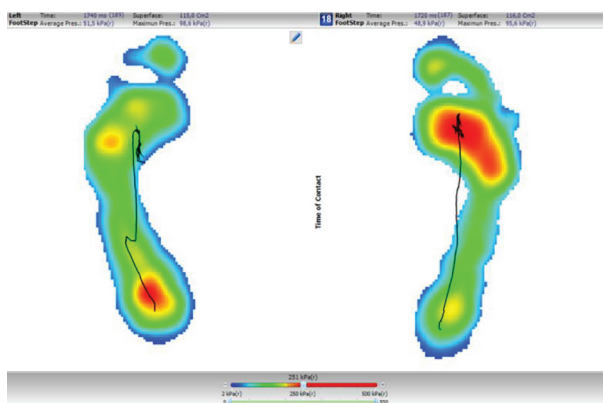


Рисунок 10. Педобарометрическое исследование пациентки Я. через 6 месяцев после операции.
Figure 10. Pedobarometric examination of patient Ya. 6 months after the surgery.

большим, ограничиваясь одним или несколькими случаями; так же рассматривались различные варианты его лечения, при этом хирургическому методу предавалось ведущее значение [22]. Самым многочисленным было исследование С. Polichetti et al, которым удалось ретроспективно собрать и проанализировать 14 клинических наблюдений [21]. Всем пациентам была выполнена Z-образная удлиняющая тенопластика сухожилия длинного сгибателя первого пальца на уровне внутренней лодыжки. Во всех случаях удалось устранить деформацию, избежать рецидивов и повторных вмешательств.

Установить истинную распространенность данного синдрома также затруднительно по причине того, что, зачастую, он остается в тени более серьезной патологии [21,22] и выходит на первый план гораздо позднее, когда пациент приступает к активным реабилитационным мероприятиям.

Из предполагаемых гипотез патогенеза, объясняющих развитие синдрома мобильных когтеобразных пальцев стопы выделяют две [21,22]: первая объясняет весь процесс формирования как результат попадания сухожилия длинного сгибателя первого пальца стопы в рубцовые спайки или формирующийся калюс вокруг перелома как на уровне дистального отдела голени, так и на уровне среднего отдела стопы, в узле Генри. Вторая гипотеза предполагает, что первопричиной являются изменения в мышечной части, приводящие к его рубцовому перерождению и укорочению. Тем не менее, ни одна из них не нашла исчерпывающего подтверждения.

Основные оперативные пособия, которые наиболее часто предлагаются авторами для коррекции данного синдрома, являются: простой релиз сухожилия длинного сгибателя первого пальца в месте перелома [5,6], релиз в сочетании с Z-образным удлинением сухожилия длинного сгибателя первого пальца в зоне перелома [15], Z-образное удлинение сухожилия длинного сгибателя первого пальца на уровне среднего отдела стопы [12] или в пределах тарзального канала за внутренней лодыжкой [9,16,17]. Так же известен способ [23] оперативной коррекции синдрома мобильных когтеобразных пальцев стопы, заключающейся в тенотомии длинного сгибателя первого пальца на уровне межфалангового сустава из мини-доступа с симультанным межфаланговым артродезом первого пальца винтом. Такой подход предлагается авторами в случаях повторных вмешательств при рецидиве.

Авторами неоднократно было подчеркнuto, что какой бы ни была первичная нозологическая единица, на фоне которой развивается данный синдром, он всегда вторичен по отношению к травме или оперативному вмешательству [21-23]. В нашем же клиническом случае, в чем его отличие от ранее описанных в литературе, достоверно установить какой-либо травмирующий агент не представилось возможным. Анамнестически удалось установить, что за несколько месяцев до развития данного синдрома у пациентки было выполнено плановое оперативное вмешательство, но сама патология и характер вмешательства (аугментационная маммопластика) исключали какое-либо прямое воздей-

ствии на нижние конечности. Пациентка не отмечала особенностей течения раннего послеоперационного периода, активизация и реабилитация проходила стандартно. Лишь по прошествии нескольких месяцев у пациентки развилась клиническая картина синдрома мобильных когтеобразных пальцев стопы, что потребовало хирургического вмешательства.

Важной составляющей оценки результата оперативного вмешательства были данные педобарометрии и стабилотрии, как объективных показателей функции стопы и конечностей [24]. По причине заинтересованности мягкотканного аппарата и отсутствия травмы левой нижней конечности в анамнезе, стандартные лучевые методы диагностики (рентгенография костей стопы, мультиспиральная компьютерная томография) и магнитно-резонансная томография, объективной картины происходящего не дали. А с учетом того, что деформация пальцев стопы мобильная и легко устранялась при определенном положении стопы, но серьезно затрудняла пережат и толчок пальцами при ходьбе, стабилотрия и педобарометрия стали методами выбора. Полученные данные позволили с большей достоверностью утверждать, что выполненное оперативное вмешательство значимо улучшило качество жизни пациентки.

Выводы. Синдром мобильных когтеобразных пальцев стопы, развивающийся на фоне какого-либо травмирующего фактора, безусловно требует дальнейшего изучения. Продемонстрированный нами клинический пример, на наш взгляд, дополнит знания об этом синдроме. Неустановленная частота встречаемости, а также пробелы в понимании патогенеза не позволяют на сегодняшний момент предложить какие-либо профилактические мероприятия. Имеющиеся варианты хирургического пособия при лечении данной патологии демонстрируют хорошие результаты и позволяют полностью восстановить функцию пораженной конечности и улучшить качество жизни пациента. Однако, проведение более масштабных клинических исследований позволило бы пролить свет на не до конца изученные аспекты данного заболевания.

Прозрачность исследования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования. Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Greco T, Cianni L, Polichetti C, et al. Uncoated vs. Antibiotic-Coated Tibia Nail in Open Diaphyseal Tibial Fracture (42 According to AO Classification): A Single Center Experience. *Bio Med Res Int.* 2021; 2021: 7421582. DOI: 10.1155/2021/7421582
2. Perisano C, Greco T, Polichetti C, et al. Antibiotic-Coated Nail in Open Tibial Fracture: A Retrospective Case Series. *J Funct Morphol Kinesiol.* 2021; 6: 97. DOI: 10.3390/jfmk6040097

3. Sinnett T, Rudge B, Clark C. A Case of Check–Rein Deformities of the Great and Lesser Toes Treated through Exploration at the Midfoot. *Foot Ankle Surg.* 2015; 21: e6–e8. DOI: 10.1016/j.fas.2014.08.009
4. Gadhavi MV, Majmundar DD, Solanki RA. Checkrein Deformity of the Great toe Managed by Midfoot Flexor Hallucis Longus Z–Plasty: A Case Report. *J Orthop Case Rep.* 2019; 9 (2): 18–20. DOI: 10.13107/jocr.2250–0685.1350
5. Rosenberg GA, Sferra JJ. Checkrein Deformity—An Unusual Complication Associated with a Closed Salter–Harris Type II Ankle Fracture: A Case Report. *Foot Ankle Int.* 1999; 20: 591–594. DOI: 10.1177/107110079902000910
6. Leitschuh PH, Zimmerman JP, Uhorchak JM, et al. Hallux Flexion Deformity Secondary to Entrapment of the Flexor Hallucis Longus Tendon after Fibular Fracture. *Foot Ankle Int.* 1995; 16: 232–235. DOI: 10.1177/107110079501600413
7. Bai L, You T, Zhang W. Checkrein Deformity of the Hallux Caused by Misplaced Suture–Button Syndesmosis Fixation: A Case Report. *J Foot Ankle Surg.* 2020; 59: 598–602. DOI: 10.1053/j.jfas.2019.09.031
8. Carr JB. Complications of Calcaneus Fractures Entrapment of the Flexor Hallucis Longus: Report of Two Cases. *J Orthop Trauma.* 1990; 4: 166–168. DOI: 10.1097/00005131–199004020–00011
9. Kim SH, Lee KT, Smith RW, Park Y–U. Checkrein Deformity Secondary to Entrapment of FHL after Talus Fracture: A Case Report. *Foot Ankle Int.* 2010; 31: 336–338. DOI: 10.3113/FAI.2010.0336
10. Abolfotouh SM, Mahmoud KM, Mekhaimar MM, et al. Checkrein Deformity Associated with Intra–Articular Talar Fracture: A Report of Three Cases. *JBJS Case Connect.* 2015; 5: e21. DOI: 10.2106/JBJS.CC.N.00024
11. Tanwar YS, Singh S, Arya RK, et al. A Closed Lateral Subtalar Dislocation with Checkrein Deformity of Great Toe due to Entrapment of Flexor Hallucis Longus: A Case Report. *Foot Ankle Spec.* 2016; 9: 461–464. DOI: 10.1177/1938640016630060
12. Sanhudo JAV, Lompa PA. Checkrein Deformity–Flexor Hallucis Tethering: Two Case Reports. *Foot Ankle Int.* 2002; 23: 799–800. DOI: 10.1177/107110070202300904
13. Feng X–J, Jiang Y, Wu J–X, Zhou Y. Efficacy of Comprehensive Rehabilitation Therapy for Checkrein Deformity: A Case Report. *World J Clin Cases.* 2020; 8: 444–450. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i2.444
14. Sallent A, Soza D, Duarri G, Busquets R. Checkrein Deformity: A Case Report of Two Patients with Hallux Deformity and Pain Following Mandibular Reconstruction in Oral Cancer Treatment. *Oral Maxillofac Surg.* 2020; 24: 359–362. DOI: 10.1007/s10006–020–00852–9
15. Feeney MS, Williams RL, Stephens MM. Selective Lengthening of the Proximal Flexor Tendon in the Management of Acquired Claw Toes. *J Bone Jt Surg Br.* 2001; 83: 335–338. DOI: 10.1302/0301–620X.83B3.0830335
16. Rodriguez–Collell JR, Mifsut–Miedes D. Checkrein Deformity of the Hallux and Second Toe after Soft–Tissue Injury. *Case Rep Orthop.* 2021; 2021: 8459586. DOI: 10.1155/2021/8459586
17. Lee JH, Kim YJ, Baek JH, Kim DH. Z–Plasty of the Flexor Hallucis Longus Tendon at Tarsal Tunnel for Checkrein Deformity. *J Orthop Surg.* 2016; 24: 354–357. DOI: 10.1177/1602400316
18. Holcomb TM, Temple EW, Barp EA, Smith HL. Surgical Correction of Checkrein Deformity after Malunited Distal Tibia Fracture: A Case Report. *J Foot Ankle Surg.* 2014; 53: 631–634. DOI: 10.1053/j.jfas.2014.04.028
19. Yuen CP, Lui TH. Adhesion of Flexor Hallucis Longus at the Site of a Tibial–Shaft Fracture—A Cause of a Checkrein Deformity. *Foot Ankle Surg.* 2015; 21: e23–e26. DOI: 10.1016/j.fas.2014.09.011
20. Lee HS, Kim JS. Treatment of Checkrein Deformity of the Hallux. *J Bone Jt Surg.* 2008; 90: 4. DOI: 10.1302/0301–620X.90B8.20563
21. Polichetti C, Greco T, Inverso M, et al. Retro–Malleolar Z–Plasty of Flexor Hallucis Longus Tendon in Post–Traumatic Checkrein Deformity: A Case Series and Literature Review. *Medicina.* 2022; 58 (8): 1072. DOI: 10.3390/medicina58081072
22. Chen WT, Liu ZY, Wang BJ. Posttraumatic checkrein deformity following isolated Lauge–Hansen pronation external rotation stage IV malleolar fracture—a case report and literature review. *Front Surg.* 2023; 10: 887611. DOI: 10.3389/fsurg.2023.887611
23. Holcomb TM, Temple EW, Barp EA, Smith HL. Surgical correction of checkrein deformity after malunited distal tibia fracture: a case report. *J Foot Ankle Surg.* 2014; 53 (5): 631–634. DOI: 10.1053/j.jfas.2014.04.028
24. Скворцов Д.В. Стабилметрическое исследование. – Москва: Маска, 2010. – 176 с. [Skvorcov DV. Stabilometricheskoe issledovanie [Stabilometric study]. Moskva: Maska [Moscow: Mask]. 2021; 176 p. (In Russ.)]

МЕДИКО-ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ОПТИМИЗАЦИИ РАБОТЫ ПРИЕМНОГО ОТДЕЛЕНИЯ БОЛЬНИЦЫ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

БАНИН ИГОРЬ НИКОЛАЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-2359-9215; канд. мед. наук, Министр здравоохранения Воронежской области, Россия, г. Воронеж, ул. Красноармейская, 52д. Тел.: +7(920)421-23-33.

E-mail: banin_igor@mail.ru

КОНОВАЛОВ ОЛЕГ ЕВГЕНЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-1974-9882; докт. мед. наук, профессор, профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» Минобрнауки России. Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10, корп. 2.

Тел.: +7(910)508-10-45. E-mail: konovalov_oe@mail.ru

ШУЛАЕВ АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-2073-2538; докт. мед. наук, профессор, проректор, заведующий кафедрой общей гигиены ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. Тел.: +7(987)213-67-12. E-mail: alexs_shu@mail.ru

БРЕУСОВ АЛЕКСЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-2335-3338; докт. мед. наук, профессор, профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» Минобрнауки России. Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10, корп. 2; заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения института непрерывного образования с учебным центром бережливых технологий ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. Тел.: +7(903)511-60-80. E-mail: ab69@yandex.ru

Реферат. Введение. Доступность и качество медицинской помощи населению являются стратегическими задачами отечественного здравоохранения. Успешному решению данных проблем в значительной мере способствует четкая работа стационаров круглосуточного пребывания, которая в существенной мере зависит от качества работы приемного отделения, оказывающего значительное влияние на эффективность деятельности больницы в целом. **Цель исследования** – оптимизация работы приемного отделения многопрофильного стационара скорой помощи на основе рационально организованного приема больных, дифференцированной сортировки и последующей маршрутизации пациентов в зависимости от тяжести их состояния. **Материал и методы.** Исследование выполнено на базе многопрофильного бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1», представляющего собой круглосуточный многопрофильный стационар с коечным фондом 800 коек. Объектом исследования являлись основные направления деятельности и пути оптимизации работы приемного отделения многопрофильного стационара. Методы исследования: аналитический, статистический, системного анализа. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы STATISTICA от StatSoft. Оценка результатов исследования представлена в формате $M \pm SD$ (M – среднее, SD – стандартное отклонение). **Результаты и их обсуждение.** Анализ структуры обратившихся в стационар показал, что пациенты доставлялись в больницу бригадой скорой медицинской помощи – 42%, поступали по направлению медицинской организации – 32,7%, в порядке «самообращения» – 25,3%, что с учетом различной тяжести состояния, коморбидности патологии требовало дополнительных временных затрат на переоформление медицинских документов, повторное внесение индивидуальных данных о пациентах с целью идентификации в медицинскую информационную систему, оказание различного объема медицинской помощи. Для повышения эффективности деятельности приемного отделения и стационара в целом была введена должность дежурного администратора больницы; выполнена разработка и внедрение системы медицинской сортировки (триаж), позволяющей разделить пациентов при их обращении на 3 потока, различающихся по востребованности однородных мероприятиях по лечению и профилактике, а также определить очередь проведения таких мероприятий. Это позволило разработать универсальные стандартные операционные процедуры и существенно улучшить основные показатели деятельности стационара. **Выводы.** В результате предложены инновационные подходы к оптимизации работы приемного отделения больницы скорой медицинской помощи, относящиеся к элементам бережливого здравоохранения, что позволяет дифференцированно осуществлять медицинскую сортировку с последующей маршрутизацией пациентов в зависимости от тяжести их состояния.

Ключевые слова: больница скорой медицинской помощи; бережливое здравоохранение; круглосуточный стационар; маршрутизация пациентов; приемное отделение; триаж.

Для ссылки: Банин И.Н., Коновалов О.Е., Шулаев А.В., Бреусов А.В. Медико-организационные аспекты оптимизации работы приемного отделения больницы скорой медицинской помощи // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 6. – С. 128–133. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).128-133.

MEDICAL AND ORGANIZATIONAL ASPECTS OF OPTIMIZING THE ADMITTING DEPARTMENT ACTIVITIES IN AN EMERGENCY HOSPITAL

BANIN IGOR N., ORCID ID: 0000-0003-2359-9215; Cand. sc. med., Minister of Health of Voronezh Region, 52d Krasnoarmeyskaya str., Voronezh, Russia. Tel.: +7(920)421-23-33. E-mail: banin_igor@mail.ru

KONOVALOV OLEG E., ORCID ID: 0000-0003-1974-9882; Dr. sc. med., Professor at the Department of Public Health, Healthcare and Hygiene, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, 10 Miklouho-Maclay str., Bldg. 2, Moscow, Russia. Tel.: +7(910)508-10-45. E-mail: konovalov_oe@mail.ru

SHULAEV ALEXEY V., ORCID ID: 0000-0002-2073-2538; Dr. sc. med., Professor, Vice-Rector, Head of the Department of General Hygiene, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., Kazan, Russia. Tel.: +7(987)213-67-12. E-mail: alexs_shu@mail.ru

BREUSOV ALEXEY V., ORCID ID: 0000-0003-2335-3338; Dr. sc. med., Professor at the Department of Public Health, Healthcare and Hygiene, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, 10 Miklouho-Maclay str., Bldg. 2, Moscow, Russia; Head of the Department of Public Health and Healthcare, Institute of Continuing Education with the Educational Center of Lean Technologies, Kursk State Medical University, Russia, 3 K. Marx str., 305041 Kursk, Russia. Tel.: +7(903)511-60-80. E-mail: ab69@yandex.ru

Abstract. Introduction. Public medical care accessibility and quality are strategic objectives of domestic healthcare. Successfully solving these problems is greatly facilitated by the efficient operation of 24-hour hospitals, which largely depends on the quality of the admitting department that significantly impacts the efficiency of the entire hospital. **Aim of the study** is to optimize the admitting department activities of a multidisciplinary emergency hospital, based on reasonably organized admission of patients, differentiated sorting, and subsequent routing of patients depending on their condition severity. **Materials and Methods.** The study was carried out based on Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 1, which is a 24-hour multidisciplinary hospital with a capacity of 800 beds. The study was aimed at the main activities of the admitting department of the said hospital and ways to optimize them. To achieve our goals, we used analytical, statistical, and system analysis research methods. Statistical data processing was carried out using the StatSoft STATISTICA software program. The assessment of the study results is presented in the M±SD format (M – mean, SD – standard deviation). **Results and Discussion.** An analysis of the structure of the medical advice-seekers in the hospital showed that 42 % of patients were delivered to the hospital by an ambulance team, 32.7 % were admitted by the medical institution, and 25.3 % appeared by “self-referral”, which, taking into account their varying condition severities and comorbidity pathologies, required additional time spent on re-issuing medical documents, re-entering patients' personal data into the medical information system, and providing different scopes of medical care. To increase the efficiency of the admitting department and the entire hospital, the position of a hospital administrator on duty was introduced; the medical triage system (triage) was developed and implemented, which, at contacting them, allows dividing patients into 3 streams differing in the demand for homogeneous treatment and prevention measures, and queuing for such activities, which made it possible to develop universal standard operating procedures and significantly improve the key indicators of hospital activities. **Conclusions.** As a result, innovative approaches have been proposed to optimize the admitting department activities of an emergency hospital, related to the elements of lean healthcare, which allows differentiated medical triage followed by patients' routing depending on their condition severity.

Keywords: emergency hospital; lean healthcare; 24-hour hospital; patient routing; admitting department; triage.

For reference: Banin IN, Konovalov OE, Shulaev AV, Breusov AV. Medical and organizational aspects of optimizing the admitting department activities in an emergency hospital. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (6):128-133. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).128-133.

Введение. Реформирование здравоохранения диктует необходимость поиска инновационных организационно-управленческих решений, которые позволили бы провести оптимизацию оказания медицинской помощи и повысить ее эффективность. Среди форм осуществления медицинской деятельности большую роль играет стационарное звено [1, 2, 3].

Для того чтобы повысить эффективность работы стационаров существуют меры по организационному воздействию на потоки больных, госпитализируемых в плановом и экстренном порядке. Важно при этом отметить актуальность снижения частоты госпитализаций без объективных показаний и адекватное распределение числа диагностических мероприятий, выполняемых на амбулаторном и стационарном этапе [4, 5].

Приемное отделение многопрофильного стационара оказывает большое влияние на эффективность деятельности многопрофильной больницы в целом. Одной из современных особенностей работы приемного отделения, особенно в городах, является

увеличение доли больных, направленных в стационары по экстренным показаниям [6, 7].

Важнейшим условием правильной организации работы многопрофильного стационара является рационально организованный прием больных и их сортировка. Установлено, что для снижения продолжительности пребывания больных в приемно-диагностическом отделении многопрофильного лечебно-профилактического учреждения, для повышения пропускной способности данного структурного подразделения, для улучшения количественных и качественных показателей его функционирования необходимо внедрение инновационных организационных и информационных технологий [8, 9].

Когда идут существенные преобразования экономического характера, медицинские организации, активно использующие кроме материальных источников свой кадровый ресурс, начинают обладать конкурентными преимуществами [10, 11]. Выявлена необходимость в специально разработанном регламенте организационной деятельности врачей приемных отделений многопрофильных больниц

Структура обращения пациентов в больницу

Table 1

Structure of patients' visits to the hospital

Пациент (доля канала поступления в структуре входящего потока)		
Обратился в порядке «Самообращения»	Доставлен бригадой скорой медицинской помощи	Обратился по направлению поликлиники или иной мед. организации
25,3±1,4%	42,0±0,7%	32,7±0,7%

[12]. При этом знание факторов, влияющих на организацию и качество функционирования приемно-диагностического отделения многопрофильного лечебно-профилактического учреждения, позволяет успешно планировать рациональное использование персонала в условиях дефицита медицинских работников [13, 14].

Считаем необходимым признать, что в условиях большой научно-практической значимости вопроса, отмечается незначительное количество публикаций, посвященных совершенствованию организации работы приемных отделений многопрофильных больниц.

Цель исследования – оптимизация работы приемного отделения многопрофильного стационара скорой помощи на основе рационально организованного приема больных, дифференцированной сортировки и последующей маршрутизации пациентов в зависимости от тяжести их состояния.

Материал и методы исследования. Исследование проводилось на базе многопрофильного бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1» (БУЗ ВО «ВГКБСМП №1»). БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» представляет собой круглосуточный многопрофильный стационар с коечным фондом 800 коек, в котором специализированная помощь пациентам оказывается 1360 медицинскими работниками (в том числе 23 кандидатами медицинских наук, 2 докторами медицинских наук, 2 заслуженными врачами РФ) с использованием возможностей более чем 40 специализированных отделений. На базе БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» на функциональной основе успешно работают городской центр по оказанию помощи при кровотечениях из желудочно-кишечного тракта, межрайонный центр урологического профиля, межмуниципальные центры (травматологический центр второго уровня, первичный сосудистый центр). По данным за 2018-2023 год ежедневно в стационар обращается в среднем 230 пациентов, госпитализируется более 86,5%, в т.ч. по экстренным показаниям – более 80,1%.

Предметом исследования являлись основные направления деятельности и пути оптимизации работы приемного отделения многопрофильного стационара.

В исследовании использованы следующие методы: аналитический, статистический, системного анализа. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием 13 версии программы STATISTICA от StatSoft, установленной на персональном компьютере с операционной системой Microsoft Windows 10. Оценка результатов исследования представлена в формате $M \pm SD$ (M – среднее, SD – стандартное отклонение).

Результаты и их обсуждение. Анализ структуры обратившихся в стационар в течение 2023 года показал, что наиболее часто пациенты доставлялись в лечебное учреждение скорой медицинской помощи – 42%, госпитализировались по направлению из поликлиник и стационаров – 32,7%, при «самообращении» – 25,3% (таблица 1).

Ежегодно в приемно-диагностическое отделение БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» обращается более 80 тысяч пациентов, из которых 42% делают это посредством доставки скорой медицинской помощью. При передаче пациента сотрудникам профильной медицинской организации бригада СМП переоформляет документы, повторно вводя его идентификационные данные в медицинскую информационную систему. Результаты измерения времени на заполнение этих данных в приемном отделении БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» говорят о том, что в среднем оно равно 3 минуты 30 секунд на пациента. При вычислении суммы всего неэффективного рабочего времени, которое тратится при этом, получается около 2000 часов в год.

Следующая по значимости часть потока пациентов – это больные, госпитализирующиеся по направлению из поликлиник, стационаров и частных медицинских организаций, в том числе для консультации или в порядке перевода по согласованию с администрацией БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» (32,7%). Для направления больных в поликлинике их регистрируют в информационной системе застрахованных лиц (ИСЗЛ); программа осуществляет передачу этих направлений в дежурный стационар в режиме онлайн. Пациенты, которые были направлены из других медицинских организаций, имели различную тяжесть общего состояния в зависимости от времени между направлением и госпитализацией (которое пациент провел в приемном отделении) и от профиля медицинской организации. Около 10% пациентов испытывали увеличение тяжести основного заболевания, 12% – развитие нового «острого» состояния, осложненного опасностью для здоровья и жизни, 24% – второго конкурирующего заболевания, которое за счет коморбидности не имело соответствия профилю организации, в которую они были госпитализированы.

Самообращения в приемно-диагностическое отделение БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» отмечены в 25,3% от общего числа больных. Они в сочетании с предыдущей группой были наиболее «опасными» для функционирования приемно-диагностического отделения. Около 52% пациентов из общего количества данного потока поступали в стационар в тяжелом состоянии или средней тяжести и требовали оказания мероприятий неотложной или экстренной медицинской помощи.

Для решения перечисленных проблем был разработан и предложен к практическому использованию ряд медико-организационных мероприятий, направление которых соответствует повышению

своевременности оказания медицинской помощи наибольшему количеству пациентов в необходимом объеме.

Для решения проблемы, связанной с внутренней маршрутизацией больных в БУЗ ВО «ВГКБСМП №1», учредили новую должность – дежурного администратора; разработали и внедрили систему сестринского триажа.

Дежурным администратором является сотрудник со средним медицинским образованием (медсестра либо медбрат), с опытом экстренной стационарной работы. Он решает задачи по определению тяжести состояния больного в кратчайшие сроки и выбору предположительного профиля заболевания для последующей госпитализации (терапевтический, хирургический, травматологический). В соответствии с принятыми решениями администратор осуществляет маршрутизацию больного.

С целью повышения своевременности оказания медицинской помощи наибольшему количеству пациентов в нужном объеме соответственно тяжести и особенностям заболевания в приемном отделении проводится медицинская сортировка (триаж), которая позволяет выделить среди госпитализированных пациентов однородные группы. Группы имеют отличие по необходимости выполнения однородных лечебных и профилактических мероприятий и позволяют определить их обоснованную очередность. Актуальность такого нововведения определили данные о том, что часто при «самообращении» больных возможность объективной оценки их состояния возникала только после получения результатов первичного обследования, при обнаружении крити-

ческих значений ряда показателей они требовали проведения экстренных лечебных мероприятий.

В результате медицинской сортировки выделяются три потока пациентов – «красный», «желтый», «зеленый». Это дало возможность создать максимально практичную методику движения потоков пациентов в ходе медицинской сортировки (рисунки 1).

Содержательная суть системы **триаж** состоит в том, что пациенты, госпитализирующиеся в состоянии, опасном для жизни, незамедлительно начинают получать экстренную медицинскую помощь. Это красный поток.

В желтом потоке оказываются пациенты с общим состоянием средней тяжести. Это означает, что больному необходимы мероприятия неотложной помощи, но в настоящий момент времени угрозы для жизни это не создает.

Зеленый поток – это пациенты, общее состояние которых удовлетворительное, угрозы для жизни которых на момент поступления практически не определяется. Все они относятся к категории плановых больных.

Для оценки состояния пациента была разработана стандартная операционная процедура (СОП), имеющая шкалу сортировки по следующим показателям:

- частота дыхательных движений в минуту (ЧДД);
- сатурация (данные пульсоксиметрии);
- частота сердечных сокращений в минуту (ЧСС);
- температура тела;
- уровень сознания;
- артериальное давление;
- данные осмотра верхних дыхательных путей.

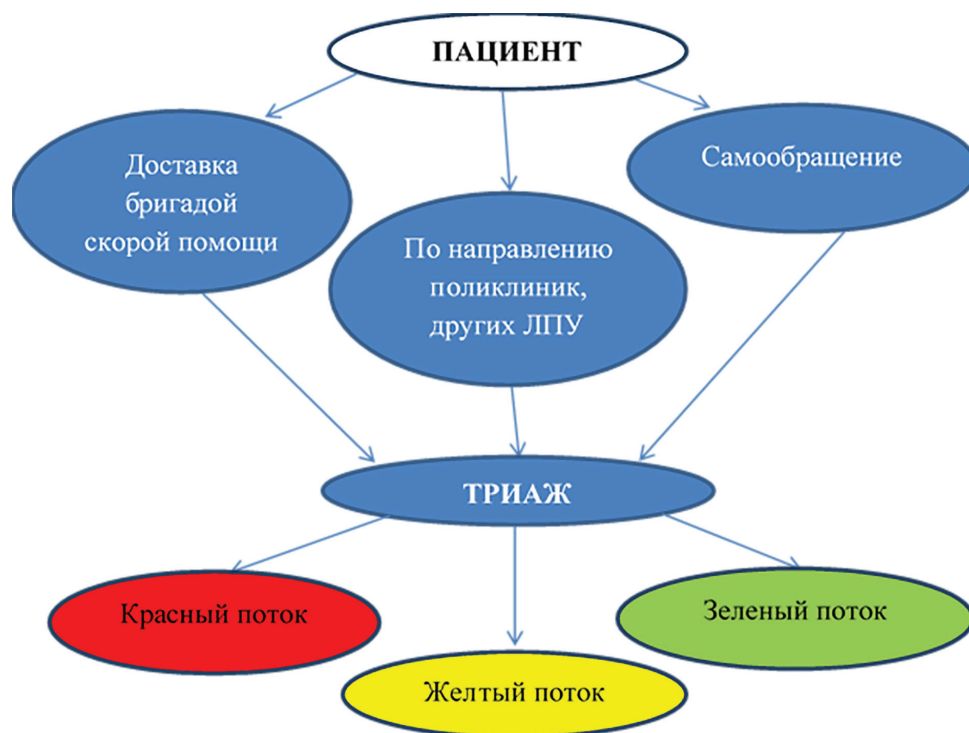


Рисунок 1. Схема «Потоки медицинской сортировки»
Figure 1: Flowchart: Medical Triage Flows

Учитывая состояние пациента, которое определено с помощью стандартной операционной процедуры, при сортировке он направляется по одному из потоков для оказания ему соответствующей врачебной помощи. Для соблюдения полноты проведения созданного комплекса мероприятий по осуществлению медицинской сортировки обращающихся больных в приемно-диагностическом отделении должно быть обеспечено наличие наручных тонометров, пульсоксиметров и бесконтактных термометров.

Данная методика была разработана и предложена нами к практическому использованию в стационаре в 2022 году. Основными результатами, полученными от внедрения данного метода, стали: снижение доли госпитализированных больных от числа обратившихся с 37,8% (2018 г.) до 35,1% (2023 г.); увеличение численности и изменение структуры входящего потока больных (число поступающих по скорой помощи возросло за анализируемый период на 3,1% (с 35924 до 37035); уменьшилась средняя длительность лечения с 7,8 до 7,4 дней; снизилось число дней работы койки в году с 302,6 до 281,0; сократилась на 20,5% средняя длительность лечения на хирургической койке (с 8,8 до 7,0 дней); произошел рост хирургической активности с 85,3 до 100,5; снизилась на 17,2% послеоперационная летальность (с 6,4 до 5,3%), а также летальность от острых нарушений мозгового кровообращения с 18,9% до 12,6%.

Выводы. Таким образом, в ходе проведенного исследования были разработаны и внедрены инновационные подходы к оптимизации работы приемного отделения больницы скорой медицинской помощи, относящиеся к элементам бережливого здравоохранения, которые позволяют дифференцированно осуществлять медицинскую сортировку входящего потока с последующей маршрутизацией пациентов в зависимости от тяжести состояния, что, в конечном итоге, позволило улучшить основные показатели деятельности многопрофильной больницы скорой помощи.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Декларация и финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Перхов В.И. Программа государственных гарантий как инструмент обеспечения социальных обязательств государства в сфере охраны здоровья граждан // Менеджер здравоохранения. – 2018. – № 5. – С.6–12. [Perxov VI. Programma gosudarstvenny'x garantij kak instrument obespecheniya social'ny'x obyazatel'stv gosudarstva v sfere ohrany' zdorov'ya grazhdan [Алгоритм обследо-

вания и лечения женщин с разными формами ранних потерь беременности]. Menedzher zdravooxraneniya [Healthcare Manager]. 2018; 5: 6–12. (In Russ.).

2. Кадыров Ф.Н., Обухова О.В., Брутова А.С. Финансирование здравоохранения в 2019 году: новые приоритеты и каналы движения средств // Менеджер здравоохранения. – 2019. – № 1. – С.47–53. [Kady'rov FN, Obuxova OV, Brutova AS. Finansirovanie zdravooxraneniya v 2019 godu: novy'e prioritety' i kanaly' dvizheniya sredstv [Healthcare Financing in 2019: New Priorities and Funding Channels]. Menedzher zdravooxraneniya [Healthcare Manager]. 2019; 1: 47–53. (In Russ.).
3. Чернышев В.М., Стрельченко О.В., Мингазов И.Ф. Последствия реформирования здравоохранения в РФ (1990–2020 гг.). Проблемы и предложения // ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. – 2021. – Том 7, № 2. – С.86–102. [Cherny'shev VM, Strel'chenko OV, Mingazov IF. Posledstviya reformirovaniya zdravooxraneniya v RF (1990–2020 gg): Problemy' i predlozheniya [Consequences of Healthcare Reform in the Russian Federation (1990–2020): Problems and Suggestions]. ORGZDRAV: novosti, mneniya, obuchenie; Vestnik VShOUZ [ORGZDRAV: news, opinions, training. VSHOUZ Bulletin]. 2021; 7 (2): 86–102. (In Russ.).
4. Теплов В.М., Полушин Ю.С., Повзун А.С. [и др.]. Стационарное отделение скорой медицинской помощи и его роль в оптимизации работы отделений реанимации многопрофильного стационара // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – № 14 (3). – С.5–9. [Teplov VM, Polushin YuS, Povzun AS, et al. Stacionarnoe otdelenie skoroy medicinskoj pomoshhi i ego rol' v optimizacii raboty' otdelenij reanimacii mnogoprofil'nogo stacionara [Inpatient emergency medical care department and its role in optimizing the work of intensive care units of a multidisciplinary hospital]. Vestnik anesteziologii i reanimatologii [Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation]. 2017; 14 (3): 5–9. (In Russ.). DOI: 10.21292/2078–5658–2017–14–3–5–9
5. Руголь Л.В., Сон И.М., Стародубов В.И., Меньшикова Л.И. Проблемы организации стационарной медицинской помощи и подходы к ее модернизации // Социальные аспекты здоровья населения. – 2020. – № 66 (1). – С.1. [Rugol' LV, Son IM, Starodubov VI, Men'shikova LI. Problemy' organizacii stacionarnoj medicinskoj pomoshhi i podxody' k ee modernizacii [Problems of organizing inpatient medical care and approaches to its modernization]. Social'ny'e aspekty' zdorov'ya naseleniya [Social aspects of population health]. 2020; 66 (1): 1. (In Russ.). DOI: 10.21045/2071–5021–2020–66–1–1
6. Муравьева А.А., Михайлова Ю.В., Шикина И.Б. Организационные мероприятия при оказании медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID–19 в Ставропольском крае // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2020. – № 4. – С.382–396. [Murav'eva AA, Mixajlova YuV, Shikina IB. Organizacionny'e meropriyatiya pri okazanii medicinskoj pomoshhi pacientam s novoj koronavirusnoj infekciej COVID–19 v Stavropol'skom krae [Organizational measures for providing medical care to patients with the new coronavirus infection COVID–19 in the Stavropol Territory]. Sovremennyy'e problemy' zdravooxraneniya i medicinskoj statistiki [Modern problems of health care and medical statistics]. 2020; 4: 382–396. (In Russ.). DOI: 10.24411/2312–2935–2020–00120
7. Бuzин В.Н., Сон И.М. Организация медицинской помощи в стационарных условиях в период пандемии: мнение населения // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2021. – № 2. – С.322–336. [Buzin VN, Son IM. Organizaciya medicinskoj pomoshhi v stacionarny'x usloviyax v period

- pandemii: mnenie naseleniya [Organization of medical care in inpatient settings during a pandemic: public opinion]. *Sovremennyye problemy` zdravo-oxraneniya i medicinskoj statistiki* [Modern problems of health care and medical statistics]. 2021; 2: 322–336. (In Russ.). DOI: 10.24412/2312–2935–2021–2–322–336
8. Суслин С.А., Вавилов А.В., Гиньятулина Р.И. Совершенствование работы приемного отделения городской многопрофильной больницы // Исследования и практика в медицине. – 2020. – Т. 7, № 2. – С.179–193. [Suslin SA, Vavilov AV, Ginnyatulina RI. Sovershenstvovanie raboty` priemnogo otdeleniya gorodskoj mnogoprofil`noj bol`nicy [Improving the work of the admission department of the city multidisciplinary hospital]. *Issledovaniya i praktika v medicine* [Research and practice in medicine]. 2020; 7 (2): 179–193. (In Russ.). DOI: 10.17709/2409–2231–2020–7–2–17
 9. Захаров Д.А., Набережная И.Б. Опыт внедрения организационных и информационных технологий в работу приемного отделения многопрофильной больницы // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2023. – Т. 28, № 1. – С.46–49. [Zaxarov DA, Naberezhnaya IB. Opy`t vnedreniya organizacionny`x i informacionny`x tehnologij v rabotu priemnogo otdeleniya mnogoprofil`noj bol`nicy [Experience of implementing organizational and information technologies in the work of the admission department of a multidisciplinary hospital]. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii* [Bulletin of the Ivanovo Medical Academy]. 2023; 28 (1): 46–49. (In Russ.). DOI: 10.52246/1606–8157_2023_28_1_46
 10. Берсенева Е.А., Умнов С.В. Современные практики управления персоналом в медицинской организации // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2021. – № 4. – С.351–363. [Berseneva EA, Umnov SV. Sovremennyye praktiki upravleniya personalom v medicinskoj organizacii [Modern practices of personnel management in a medical organization]. *Sovremennyye problemy` zdravooxraneniya i medicinskoj statistiki* [Modern problems of health care and medical statistics]. 2021; 4: 351–363. (In Russ.). DOI: 10.24412/2312–2935–2021–4–351–363
 11. El Arnaout N, Chehab RF, Rafii B, Alameddine M. Gender equity in planning, development and management of human resources for health: a scoping review. *Hum ResourHealth*. 2019; 17 (1): 52. DOI: 10.1186/s12960–019–0391–3
 12. Шидерова Н.Д., Нурбаев А.С., Маханбеткулова Д.Н. Об особенностях работы приемных отделений многопрофильных стационаров // Вестник КазНМУ. – 2019. – №1. – С.630–632. [Shiderova ND, Nurbaev AS, Maxanbetkulova DN. Ob osobennostyax raboty` priemny`x otdelenij mnogoprofil`ny`x stacionarov [On the specifics of the work of admission departments of multidisciplinary hospitals]. *Vestnik KazNMU* [KazNMU Bulletin]. 2019; 1: 630–632. (In Russ.).
 13. Фролов С.С., Козгова Н.Е., Фролова Т.М. Факторы, влияющие на эффективность работы приемного отделения многопрофильной больницы // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2019. – № 3 (81). – С.37–40. [Frolov SS, Kozgova NE, Frolova TM. Faktory`, vliyayushhie na e`ffektivnost` raboty` priemnogo otdeleniya mnogoprofil`noj bol`nicy [Factors Affecting the Efficiency of the Admissions Department of a Multidisciplinary Hospital]. *Zdravooxranenie Dal`nego Vostoka* [Healthcare in the Far East]. 2019; 3(81): 37–40. (In Russ.). DOI 10.33454/1728–1261–2019–3–37–40
 14. Nakahara S, Hoang BH, Mauxay M, et al. Development of an emergency medical system model for resource-constrained settings. *Trop Med Int Health*. 2019; 24 (10): 1140–1150. DOI: 10.1111/tmi.13301

ТЕНДЕНЦИИ ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ: БРАЧНОСТИ, РАЗВОДИМОСТИ И РОЖДАЕМОСТИ – НА ТЕРРИТОРИИ КУРСКОЙ ОБЛАСТИ В ПЕРИОД С 2012 ПО 2022 ГОД

БРЕУСОВ АЛЕКСЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-2335-3338; докт. мед. наук, профессор, профессор кафедры общественного здоровья, организации и экономики здравоохранения Института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, 305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, 3; профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. Тел.: +7 (903) 511-60-80. E-mail: ab69@yandex.ru

РЫНДИНА ВЕРА ВАСИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0009-0007-8403-9752; канд. соц. наук, доцент кафедры общественного здоровья, организации и экономики здравоохранения Института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, 305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. Тел.: +7 (910) 212-95-90. E-mail: verasc@mail.ru

СОЛЯНИНА ВИКТОРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-9063-8152; канд. фарм. наук, доцент, заведующий кафедрой общественного здоровья, организации и экономики здравоохранения Института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, 305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. Тел.: +7 (961) 339-64-10. E-mail: soljan@yandex.ru

ШУЛАЕВ АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-2073-2538; докт. мед. наук, профессор, проректор, заведующий кафедрой общей гигиены ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. Тел.: +7 (998) 213-67-12. E-mail: alexs_shu@mail.ru

ОЛЕЙНИКОВА ТАТЬЯНА АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-7354-8286; канд. фарм. наук, доцент кафедры организации и менеджмента фармации ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, 305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. Тел.: +7 (919) 27 2274. E-mail: ol_tanja@mail.ru

СТЕПАНОВА АНАСТАСИЯ ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0009-0007-2441-2033; студент 6 курса ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, 305041, Россия, г. Курск, ул. К.Маркса, д. 3. Тел.: +7 (919) 216-53-62. E-mail: nastyusha.stepanova@list.ru

Реферат. Введение. Демографическая ситуация в стране зависит от множества факторов и процессов воспроизводства населения в регионах, в частности, в Курской области. Мониторинг брачности, разводимости и рождаемости позволит быстро принимать управленческие решения, что положительно скажется на развитии региона во всех сферах, включая разработку и корректировку программ по поддержке семьи, брака, увеличению рождаемости. **Цель.** Анализ тенденций брачности, разводимости и рождаемости в Курской области в период с 2012 по 2022 год. **Материалы и методы.** На основании анализа официальных данных службы государственной статистики (Росстат) рассмотрены демографические процессы в России, Центральном Федеральном округе и Курской области проанализированы данные социологического исследования мнения обучающихся медицинского университета о планировании семьи, что позволяет наиболее полно оценить тенденции демографических процессов, происходящих на данных территориях. **Результаты и их обсуждение.** Установлена отрицательная тенденция динамического ряда показателей брачности в Курской области (средний темп прироста общего показателя брачности –10,9%). Самым низким данный показатель был в 2020 году – период COVID-19. Высокие уровни брачности выявлены в 2021 и 2022 годах. Число разводов за изучаемый период увеличилось на 2,4 %. За последние два года происходит увеличение числа бракоразводных процессов. Самый низкий уровень общего коэффициента разводимости был зарегистрирован в 2020 году. Средний темп прироста рождаемости составил – 4,2%. За весь период изучения внебрачная рождаемость в Курской области сокращалась в среднем на 1,4%. Обучающиеся Курского государственного медицинского университета в 84,0% случаев планируют создавать семью, 89,9% опрошенных ставят знак равенства между сожительством и официальным браком, а 80,0% готовы жить в неофициальных отношениях. 78,0% респондентов высказали мнение, что интимные отношения до брака являются личным делом каждого. В результате опроса студентов Курского государственного медицинского университета выявлено, что большинство респондентов готовы создать семью с двумя детьми (47%). **Выводы.** Снижение уровня показателей общей брачности связано с трансформацией семейных ценностей и созданием семей без официальной регистрации в органах ЗАГС. Большинство опрошенных обучающихся готовы жить в неофициальных отношениях, следствием чего может быть внебрачная рождаемость, которая в Курской области снижается. Установлены прямые корреляционные зависимости между общими показателями брачности с разводимостью и рождаемостью ($p \leq 0,05$).

Ключевые слова: брачность населения, рождаемость населения, разводимость населения, внебрачная рождаемость.

Для ссылки: Бреусов А.В., Рындина В.В., Солянина В.А., [и др.]. Тенденции демографических процессов: брачности, разводимости и рождаемости – на территории Курской области в период с 2012 по 2022 год // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 6. – С. 134–140. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).134-140

TRENDS IN DEMOGRAPHIC PROCESSES: MARRIAGE, DIVORCE, AND BIRTH RATES WITHIN THE KURSK REGION IN 2012–2022

BREUSOV ALEKSEY V., ORCID ID: 0000-0003-2335-3338; Dr. sc. med., Professor, Professor at the Department of Public Health, Healthcare Management and Health Economics, Institute of Continuing Education, Kursk State Medical University, 3 Karl Marx str., 305041 Kursk, Russia; Professor at the Department of Public Health, Healthcare and Hygiene, Russian Peoples' Friendship University, 6 Miklouho-Maklaya str., 117198 Moscow, Russia. Tel.: +7 (903) 511-60-80. E-mail: ab69@yandex.ru

RYNDINA VERA V., ORCID ID: 0009-0007-8403-9752; Cand. sc. soc., Associate Professor, Department of Public Health, Healthcare organization and Health Economics of the Institute of Continuing Education, Kursk State Medical University, 3 Karl Marx str., 305041 Kursk, Russia. Tel.: +7 (910) 212-95-90. E-mail: verasc@mail.ru

SO LYANINA VICTORIA A., ORCID ID: 0000-0001-9063-8152; Cand. sc. pharm., Associate Professor, Head of the Department, Department of Public Health, Healthcare organization and Health Economics of the Institute of Continuing Education, Kursk State Medical University, 3 Karl Marx str., 305041 Kursk, Russia. Tel.: +7 (961) 339-64-10. E-mail: soljan@yandex.ru

SHULAEV ALEKSEY V., ORCID ID: 0000-0002-2073-2538; Dr. sc. med., Professor, Vice-Rector, Head of the Department of General Hygiene, Kazan State Medical University, 49 Butlerova str., Kazan, 420012 Russia. Tel.: +7 (998) 213-67-12. E-mail: alexs_shu@mail.ru

OLEYNIKOVA TATYANA ANATOLYEVNA, ORCID ID: 0000-0001-7354-8286; Cand. sc. pharm., Associate Professor, Associate Professor at the Department of Organization and Management of Pharmacy, Kursk State Medical University, 3 Karl Marx str., 305041 Kursk, Russia. Tel.: +7 (919) 27 2274. E-mail: ol_tanja@mail.ru

STEPANOVA ANASTASIA V., ORCID ID: 0009-0007-2441-2033; 6th-year student, Kursk State Medical University, 3 Karl Marx str., 305041 Kursk, Russia. Tel.: +7 (919) 216-53-62. E-mail: nastyusha.stepanova@list.ru

Abstract. Introduction. The demographic situation in the country depends on many factors and processes of population reproduction in the regions, including in the Kursk region. Monitoring marriage, divorce, and birth rates will allow quickly making managerial decisions, which will contribute to the development of the region in all areas, including developing and adjusting programs aimed at supporting families and marriage and increasing birth rates. **Aim.** Analysis of trends in marriage, divorce, and birth rates in the Kursk region in 2012–2022. **Materials and Methods.** The study of demographic processes using official data from the State Statistics Service of Russia in the Central Federal District and in the Kursk Region, as well as the findings of a sociological survey of medical university students' opinions regarding family planning, allows us to most fully assess the trends in demographic processes occurring in these territories. **Results and Discussion.** A negative trend has been established in the dynamic series of marriage rates in the Kursk region (the average growth rate of the overall marriage rate is 10.9%). This figure was the lowest in 2020 – at the time of COVID-19. High marriage rates were identified in 2021 and 2022. The number of divorces during the study period increased by 2.4%. Over the past two years, there has been an increase in the number of divorce cases. The lowest overall divorce rate was recorded in 2020. The average birth rate growth was 4.2%. Over the entire period of this study, out-of-wedlock birth rates decreased on average by 1.4% in the Kursk region. KSMU students plan to start a family in 84.0% of cases, 89.9% of respondents equate cohabitation with official marriage, and 80.0% are ready to live in an informal relationship. 78.0% of respondents expressed the opinion that intimate relationships before marriage are a personal matter for everyone. The survey of the KSMU students revealed that the most respondents are ready to have a family with two children (47%). **Conclusions.** The decline in the overall marriage rate is associated with the transformation of family values and starting families without being officially registered with the civil registry office. The majority of KSMU students surveyed are ready to live in informal relationships, which may result in the increased out-of-wedlock birth rates, currently decreasing in the Kursk region. Direct correlations have been established between general marriage rates with divorce and birth rates ($p \leq 0.05$).

Keywords: marriage rate, birth rate, divorce rate, out-of-wedlock birth rate.

For reference: Breusov AV, Ryndina VV, Solyanina VA, et al. Trends in demographic processes: Marriage, divorce, and birth rates within the Kursk region in 2012–2022. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (6): 134-140. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).134-140.

Введение. В последние два десятилетия наблюдается тенденция снижения демографических показателей: брачности, разводимости и рождаемости. Проблемы рождаемости многообразны и зависят от множества факторов: социальных, экономических, политических, медицинских, этических, культурных и других [1–4]. Изменение взглядов населения на образ жизни и институт семьи способствуют как снижению брачности и рождаемости, так и увеличению числа разводов. Распад семьи в настоящее время воспринимается как обыденное явление и не вызывает особой реакции в обществе, независимо от социального статуса. Статистические и литературные данные свидетельствуют, что развод может произойти на любом «жизненном цикле»

семьи, вне зависимости от наличия детей, возраста, социального статуса, количества совместно-прожитых лет, материального достатка. Данное явление важно не только с социальной, но и с психологической стороны. Ребенок, переживший развод родителей, в дальнейшем может иметь неправильную половую ориентацию, быть неспособным жить в отношениях полноценной жизнью или построить собственную семью. После развода у членов семьи повышается риск развития комплексов неполноценности и формирования девиантного поведения [5–16]. Таким образом, развод является существенной потерей для общества, как в текущем моменте, так и в перспективе. Распад браков, по мнению многих авторов, способствует сокращению рождаемости,

тем самым процессы брачности, разводимости и рождаемости взаимосвязаны [4,5,7,12, 13, 14, 15, 16]. В Российской Федерации (РФ) реализуются федеральные и региональные целевые программы по поддержке семьи, брака, увеличению рождаемости. Мониторинг демографических показателей позволит принимать рациональные управленческие решения «точно и в срок» [7].

Цель работы. Анализ тенденций брачности, разводимости и рождаемости в Курской области в период с 2012 по 2022 год.

Материалы и методы исследования. Основой оценки тенденций демографических процессов послужили общенаучные методы описательного и сравнительного анализа, синтеза. Для оценки динамики брачности, разводимости, рождаемости и рождаемости вне брака были использованы показатели общей рождаемости в Курской области (КО), Центральном Федеральном округе (ЦФО) и РФ, коэффициенты общей брачности, общей разводимости, общей рождаемости и общей рождаемости вне брака на 1000 населения, представленные в официальных данных службы государственной статистики России, ЦФО и Курской области за период 2012 – 2022 годы [17]. Основой для анализа стали показатели темпа прироста, метод наименьших квадратов, регрессионное моделирование, средняя ошибка разности двух показателей, рассчитанные в программе Microsoft Excel 2010.

Социологический метод исследования (анонимное анкетирование) позволил изучить мнение 335 первокурсников Курского государственного медицинского университета (КГМУ) о семейных ценностях и деторождении. Репрезентативная выборочная совокупность представлена 80,0% девушек и 20,0% юношей в возрасте $17,91 \pm 0,03$ лет.

Результаты и обсуждение. На протяжении всего изучаемого периода времени общие коэффициенты брачности в РФ, ЦФО и Курской области имеют аналогичные динамические тенденции (не выявлено достоверных различий ($p \leq 0,05$)) (рис. 1).

Отрицательные темпы прироста общих показателей брачности выявлены в 2014 г. (-1,2%), в 2015 г. (-3,6%), в 2018 г. (-8,7%) годах. Самое большое

снижение показателя было зарегистрировано в 2020 году (-26,2%). Положительный темп прироста общего показателя брачности в Курской области был зафиксирован в 2013 г. (2,4%), 2017 г. (13,1%), 2019 г. (3,1%) и после пандемии коронавируса в 2021 г. (29,2%) и 2022 г. (12,9%). Средний темп прироста за изучаемый период составил 10,9%. Установлена отрицательная тенденция динамического ряда показателей брачности (рис. 1).

Начиная с 2014 и до 2017 года общие коэффициенты брачности в России, ЦФО и Курской области снижались, также как и в период COVID-19. Самым низким данный показатель был в 2020 году – в период пандемии COVID-19. Возможно, это было связано с тем, что по итогам заседания президиума Координационного совета по борьбе с распространением новой коронавирусной инфекции на территории Российской Федерации премьер Михаил Мишустин дал поручение Министерству юстиции РФ обеспечить временное приостановление государственных услуг по торжественной регистрации браков органами записи актов гражданского состояния (ЗАГС) и обеспечить при возможности предоставление государственных услуг по регистрации актов гражданского состояния в дистанционной форме. Многие брачующиеся не были готовы отказаться от торжественной регистрации и переносили свадьбу на более поздние даты [18-22].

Высокие уровни брачности в 2021 и 2022 годах, после падения в 2020 г., многие авторы связывают с перенесенными браками с 2020 года на 2021 год, а также высокий уровень заболеваемости и смертности от COVID-19, что заставило пересмотреть взгляды населения на семью и способствовало увеличению брачности во время и после пандемии [20-22].

Число браков в России за исследуемый период сократилось на 16,4%, в ЦФО – на 6,9%, в Курской области – на 17,1%. Число разводов в России за это время увеличилось на 4,4%, а в ЦФО и Курской области сократилось на 14,9% и 2,4% соответственно. За последние два года происходит увеличение числа бракоразводных процессов в России, ЦФО и Курской области (рис. 2).

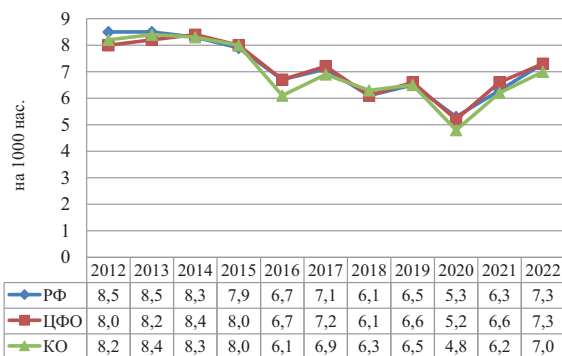


Рис. 1. Динамика общих коэффициентов брачности в России, ЦФО и Курской области в период с 2012 по 2022 года.

Fig. 1. Dynamics of total marriage rates in Russia, CFED and Kursk Region in 2012–2022.

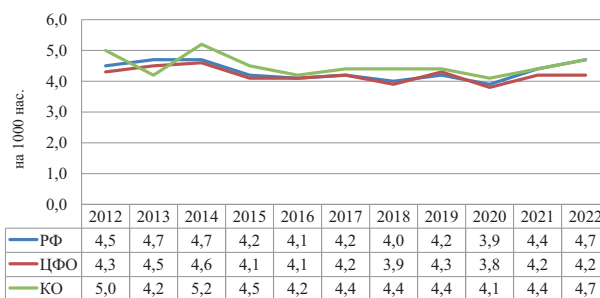


Рис. 2. Динамика общих коэффициентов разводимости в России, ЦФО и Курской области в период с 2012 по 2022 года.

Fig. 2. Dynamics of total divorce rates in Russia, CFED and Kursk Region in 2012–2022.

Обращает на себя внимание то, что показатели брачности и разводимости по Курской области совпадают внутри периода и имеют положительную среднюю корреляционную связь ($r=0,63$, при $p \leq 0,05$) (рис. 3).

Рост общего показателя разводимости в Курской области отмечался в 2014 г. (23,8%), 2017 г. (4,8%), 2021 г. (7,3%), 2022 г. (6,8%). Наименьший общий показатель разводимости составил – 16% в 2013 году (рис.2).

Самый низкий уровень общего коэффициента разводимости был зарегистрирован в 2020 году – во многом это связано с ограничениями регистрации разводов органами ЗАГС. В этот период желающим развестись в органах ЗАГС рекомендовали обращаться в суд – через МФЦ или портал Госуслуг (при возможности подписать документ усиленной квалифицированной подписью) [18].

В 2020 и 2021 годах многие жители Курской области, также, как и всей России, осуществляли свою работу в дистанционном формате, тем самым длительное время проводили с членами семьи, что повысило число случаев разводимости на изучаемых территориях в период 2021 г. и 2022 г. (ограничения в регистрации разводов органами ЗАГС были сняты).

В Российской Федерации, ЦФО и Курской области общие показатели рождаемости снижаются

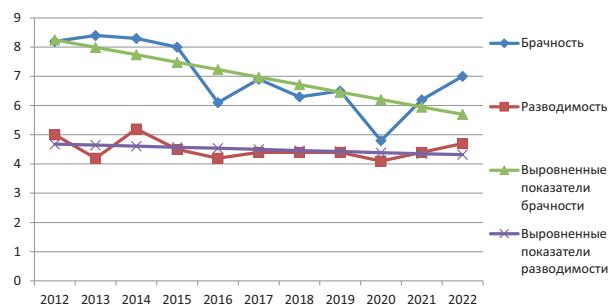


Рис. 3. Динамика общих коэффициентов брачности и разводимости и их выравнивание в Курской области в период с 2012 по 2022 года.

Fig. 3. Dynamics of total marriage and divorce rates and their equalization in the Kursk Region in 2012–2022.

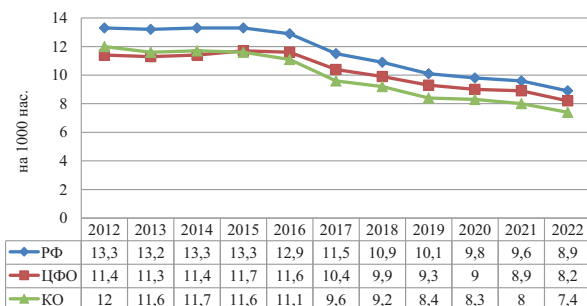


Рис. 4. Динамика общих коэффициентов рождаемости в России, ЦФО и Курской области в период с 2012 по 2022 года.

Fig. 4. Dynamics of total birth rates in Russia, CFD and Kursk Region in 2012–2022.

(рис. 4). По Курской области при снижении общих показателей брачности снижаются показатели рождаемости ($r=0,71$, при $p \leq 0,05$) (рис. 1 и рис. 3).

Средний темп прироста рождаемости в России составил – 3,5%, в ЦФО – 2,9%, а в Курской области – 4,2%.

Наибольший общий показатель рождаемости в Курской области отмечен в 2012 году (13,3 на 1000 населения), а наименьший показатель зарегистрирован в 2022 году (8,9%) (рис. 5).

Исходя из регрессионных моделей, возможно снижение общих показателей рождаемости в Курской области ($y=9,90-0,51*x$), ЦФО ($y=10,28-0,36*x$) и Российской Федерации ($y=11,52-0,50*x$) на 0,51‰, 0,36‰ и 0,50‰ соответственно.

За весь период изучения внебрачная рождаемость в среднем сокращается на 0,3% в России, на 0,4% в ЦФО и на 1,4% в Курской области. За последние 3 года отмечен рост внебрачной рождаемости в РФ с 21,7 до 22,8, в ЦФО с 19,8 до 20,2 (на 1000 населения) (рис. 6).

В Курской области наименьший показатель зарегистрирован в 2016 году, а наибольший в 2012 году. Тенденции снижения внебрачной рождаемости в Курской области выявлены с помощью регрессионной модели ($y=18,48-0,26*x$).

По результатам социологического исследования 1600 человек, проводившегося Всероссийским центром изучения общественного мнения (ВЦИОМ) в 2022 году, 20% девушек и 27% юношей в возрасте от 18 до 24 лет положительно оценивают сожительство до брака. По данным опроса студентов КГМУ для большинства из них семья – это как официальный брак, так и сожительство. Обучающиеся КГМУ в 84,0% случаев планируют создавать семью, однако для них это не равнозначно понятию вступления в официальный брак. 89,9% опрошенных ставят знак равенства между сожительством и официальным браком, а 80,0% готовы жить в неофициальных отношениях.

Только 3,0% молодых людей не допускают для себя интимные отношения до брака, для 4,0% они нежелательны. 78,0% респондентов высказали мнение, что интимные отношения до брака являются личным делом каждого. 10,0% опрошенных считают,

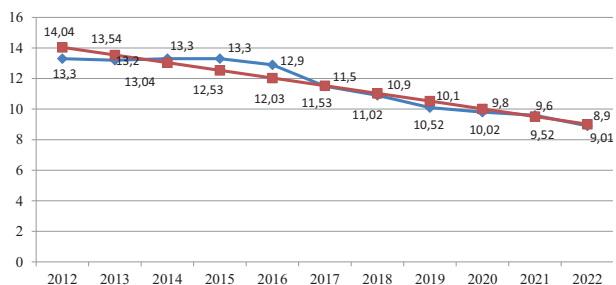


Рис. 5. Выравнивание динамического ряда общих показателей рождаемости в Курской области в период с 2012 по 2022 года.

Fig. 5. Alignment of the dynamic series of total birth rates in the Kursk Region in 2012–2022.

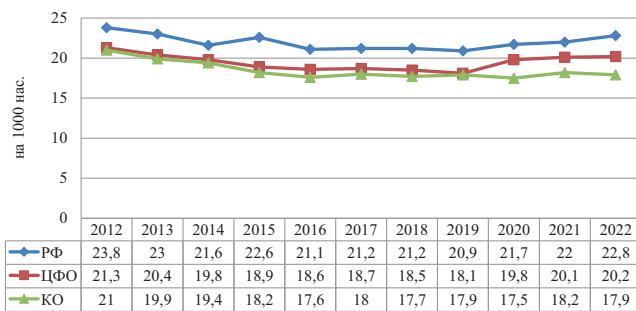


Рис. 6. Динамика общих коэффициентов внебрачной рождаемости в России, ЦФО и Курской области в период с 2012 по 2022 года.
Fig. 6. Dynamics of total out-of-wedlock birth rates in Russia, CFD and the Kursk Region in 2012–2022.

что такие отношения носят обязательный характер, а 5,0% отметили, что для них это не имеет никакого значения.

Лояльное отношение социума к альтернативным формам гражданского брака является основным фактором незарегистрированных добрых отношений, способствующим не укреплению брака в дальнейшем, как многие предполагают, а ведущим к разводам и снижению рождаемости [6].

По данным Росстата, среди состоявших в законном браке откладывали рождение детей 8% мужчин и 13% женщин, тогда как эти показатели в незарегистрированных браках 46% как у мужчин, так и у женщин [20].

В результате опроса студентов КГМУ выявлено, что большинство респондентов готовы создать семью с двумя (47%) и реже с одним и тремя детьми (по 14% соответственно). Четырех детей собираются завести 3% опрошенных. 17% студентов даже не думали о создании семьи и детях, 5% не хотели бы детей. Многие исследователи высказывают мнение, что любящие и законные жены понимают, что их муж в любой момент может уйти из семьи к «новой» жене. В такой ситуации крайне трудно решиться на рождение более троих детей, так как растить, воспитывать, обеспечивать без отца такую семью очень трудно, а выйти повторно замуж практически невозможно, 88% обучающихся считают категорически недопустимой измену в браке. Причинами измены могут стать (мультипликативный выбор): отсутствие любви (66%), недостаток внимания со стороны партнера (64%), безнравственность и интимная дисгармония (по 42%), новая влюбленность (37%), алкоголь (24%), любопытство (17%).

По мнению 67% респондентов, по вопросам планирования семьи необходимы индивидуальные беседы со специалистами службы планирования семьи и врачом-гинекологом. Из специальной литературы по вопросам планирования семьи, брака и контрацепции «черпают» информацию 59% опрошенных. В этих вопросах 27% обучающимся требуется поддержка и информирование со стороны родителей. 20% обучающихся достаточно информации из передач телевидения. Советам подруг и знакомых в сфере планирования семьи готовы воспользоваться 17%. Готовы ознакомиться с информационными листами и брошюрами 10%

молодежи, а 9% по вопросам планирования семьи обязательно проконсультируются с фармацевтическими работниками.

Выводы. Семейные ценности в постсоветской стране были существенно трансформированы, с этим связано снижение уровня показателей брачности и создание семей без официальной регистрации в органах ЗАГС. Большинство опрошенных обучающихся КГМУ готовы жить в неофициальных отношениях. Общие показатели разводимости находятся в прямой корреляционной зависимости от общих показателей брачности, также, как и показатели рождаемости зависят от общих показателей брачности, 78,0% респондентов высказали мнение, что интимные отношения до брака являются личным делом каждого, следствием чего является внебрачная рождаемость, которая в Курской области снижается. Эта тенденция может быть вызвана повышением культуры планирования семьи (67% респондентов по вопросам планирования семьи необходимы индивидуальные беседы со специалистами службы планирования семьи и врачом-гинекологом), осознанной потребностью в определенном числе детей (студенты готовы иметь от одного до трех детей в семье).

Несмотря на снижение внебрачной рождаемости за исследуемый период, данное явление носит широкое распространение как в Российской Федерации, так и в Курской области. Тенденции сокращения официальных браков и роста незарегистрированных браков приводят к росту такого явления, как внебрачная рождаемость. Снижение общей и внебрачной рождаемости происходит из-за многих причин: повышение культуры планирования семьи, осознанная потребность в определенном числе детей и в статусе материнства, жилищно-бытовые, финансовые, социальные условия.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорара за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jose C Yong, Norman P Li, Peter K Jonason, Yi Wen Tan. East Asian low marriage and birth rates: The role of life history strategy, culture, and social status affordance, Personality and Individual Differences. 2019; 141: 127-132. DOI: 10.1016/j.paid.2019.01.009
2. Nishimura T. Countermeasures to Japan's declining birthrate: history, current situation and problems. Asian Education and Development Studies. 2022; 11(1): 141-158. DOI: 10.1108/AEDS-07-2020-0158
3. Казенин К., Муракаев М. Влияние религии на рождаемость: обзор современных демографических исследований // Государство, религия, Церковь в России и за рубежом. – 2022. – Т. 40, № 4. – С.9-49. [Kazenin K, Murakaev M. Vliyanie religii na rozhdaemost': obzor sovremennykh demograficheskikh issledovaniy [The influence of religion on fertility: a review of modern demographic studies]. Gosudarstvo, religiya, Cerkov' v Rossii i za rubezhom [State, religion, Church in Russia and abroad]. 2022; 40 (4): 9-49. (In Russ.)]. DOI: 10.22394/2073-7203-2022-40-4-9-49
4. Кашепов А.В. Методология анализа и прогнозирования рождаемости на основе влияния экономических факторов // Социально-трудовые исследования. – 2019. – № 2 (35). – С.16-28. [Kashepov AV. Metodologiya analiza i prognozirovaniya rozhdaemosti na osnove vliyaniya ekonomicheskikh faktorov [Methodology for analysis and forecasting of fertility based on the influence of economic factors]. Social'no-trudovye issledovaniya [Social and labor research]. 2019; 2 (35): 16-28. (In Russ.)]. DOI: 10.34022/2658-3712-2019-35-2-16-28
5. Капогузов Е.А., Чупин Р.И., Харламова М. С. Регулирование и институциональный потенциал брачной рождаемости (на материалах регионов СФО) // Вестник Кемеровского государственного университета. Серия: Политические, социологические и экономические науки. – 2019. – Т.4, №4. – С.398-405. [Kapoguzov EA, Chupin RI, Harlamova MS. Regulirovanie i institucional'nyy potencial brachnoy rozhdaemosti (na materialah regionov SFO) [Regulation and institutional potential of marital fertility (based on materials from the regions of the Siberian Federal District)]. Vestnik Kemerovskogo gosudarstvennogo universiteta; Seriya: Politicheskie, sociologicheskie i ekonomicheskie nauki [Bulletin of Kemerovo State University; Series: Political, sociological and economic sciences]. 2019; 4 (4): 398-405. (In Russ.)]. DOI: 10.21603/2500-3372-2019-4-4-398-405
6. Коблева З.Х. Добрачное сожительство как модель матримониального поведения молодежи // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Экономика. Социология. Менеджмент. – 2023. – Т.13, № 3. – С.220-230. [Kobleva ZH. Dobrachnoe sozhitel'stvo kak model' matrimonial'nogo povedeniya molodezhi [Premarital cohabitation as a model of matrimonial behavior among young people]. Izvestiya YUgo-Zapadnogo gosudarstvennogo universiteta; Seriya: Ekonomika; Sociologiya; Menedzhment [News of the Southwestern State University; Series: Economics; Sociology; Management]. 2023; 13 (3): 220-230. (In Russ.)]. DOI: 10.21869/2223-1552-2023-13-3-220-230
7. Ростовская Т.К., Кучмаева О.В., Золотарева О.А. Оценка демографических установок глазами мужчин и женщин в условиях дефицита рождаемости // Женщина в российском обществе. – 2021. – № 5. – С.121-135. [Rostovskaya TK, Kuchmaeva OV, Zolotareva OA. Ocenka demograficheskikh ustanovok glazami muzhchin i zhenshchin v usloviyah deficita rozhdaemosti [Assessment of demographic attitudes through the eyes of men and women in conditions of fertility shortage]. Zhenshchina v rossijskom obshchestve [Woman in Russian society]. 2021; 5: 121-135. (In Russ.)]. DOI: 10.21064/WinRS.2021.0.8
8. Matthew P. Forsstrom Abortion Costs and Single Parenthood: A Life-Cycle Model of Fertility and Partnership Behavior. Labour Economics. 2021; 69: 101977. DOI: 10.1016/j.labeco.2021.101977
9. John Kennes, John Knowles. Unmarried births: Accounting and equilibrium analysis, 1960-1995. Review of Economic Dynamics. 2024; 52: 84-109. DOI: 10.1016/j.red.2023.12.001
10. Сигарева Е.П., Плетнева Ю.Э. Социально-экономическая проблема России: регрессионный анализ региональной дифференциации общего и суммарного коэффициента рождаемости // ЦИТИСЭ. – 2019. – № 4(21). – С. 282-294. [Sigareva EP, Pletneva YUE. Social'no-ekonomicheskaya problema Rossii: regressionnyy analiz regional'noj differenciacii obshchego i summarnogo koefficienta rozhdaemosti [Socio-economic problem of Russia: regression analysis of regional differentiation of the general and total fertility rate]. CITISE [CITISE]. 2019; 4 (21): 282-294. (In Russ.)]. DOI: 10.15350/24097616.2019.4.28
11. Чистякова Л.В., Рогачева О.А. Факторный анализ динамики рождаемости в РФ и Иркутской области // Global and Regional Research. – 2020. – Т. 2, № 2. – С.184-190. [Chistyakova LV, Rogacheva OA. Faktornyj analiz dinamiki rozhdaemosti v RF i Irkutskoj oblasti [Factor analysis of fertility dynamics in the Russian Federation and the Irkutsk region]. Global and Regional Research [Global and Regional Research]. 2020; 2 (2): 184-190. (In Russ.)].
12. Глотова В.Г. Укрепление семьи и стимулирование рождаемости как одна из основных областей установок приоритетов в демографической политике РФ // Актуальные вопросы современной экономики. – 2021. – № 4. – С. 590-595. [Glotova VG. Ukreplenie sem'i i stimulirovanie rozhdaemosti kak odna iz osnovnykh oblastej ustanovki prioritetov v demograficheskoy politike RF [Strengthening the family and stimulating the birth rate as one of the main areas of setting priorities in the demographic policy of the Russian Federation]. Aktual'nye voprosy sovremennoj ekonomiki [Current issues of modern economics]. 2021; 4: 590-595. (In Russ.)]. DOI: 10.34755/IROK.2021.71.73.006
13. Кузнецова О.П. Проблемы анализа и прогнозирования рождаемости // Мировая наука. – 2019. – № 11 (32). – С.174-186. [Kuznetsova OP. Problemy analiza i prognozirovaniya rozhdaemosti [Problems of analysis and forecasting of fertility]. Mirovaya nauka [World Science]. 2019; 11 (32): 174-186. (In Russ.)].
14. Сопов Д.К. Оценка и прогноз динамики рождаемости в России // Вестник университета. – 2022. – № 7. – С.184-191. [Sopov DK. Ocenka i prognoz dinamiki rozhdaemosti v Rossii [Assessment and forecast of fertility dynamics in Russia]. Vestnik universiteta [University Bulletin]. 2022; 7: 184-191. (In Russ.)]. DOI: 10.26425/1816-4277-2022-7-184-191
15. Вакуленко Е.С. Эффекты периода, возраста и когорты в динамике рождаемости россиян 1990-2021 гг // Мониторинг общественного мнения: экономические и социальные перемены. – 2023. – № 2 (174). – С. 258-281. [Vakulenko ES. Effekty perioda, vozrasta i kogorty v dinamike rozhdaemosti rossiyan 1990-2021 gg [Effects of period, age and cohort in the dynamics of the birth rate of Russians 1990-2021]. Monitoring obshchestvennogo mneniya: ekonomicheskie i social'nye peremeny [Monitoring of public opinion: economic and social changes]. 2023; 2 (174): 258-281 (In Russ.)]. DOI: 10.14515/monitoring.2023.2.2357

16. Нышпора М.А. Внебрачная рождаемость как социальная проблема // Огарев-online. – 2019. – Т.9, №130 – С.9. [Nyshpora MA. Vnebrachnaya rozhdaemost' kak social'naya problema [Illegitimate birth rate as a social problem]. Ogarev-online [Ogarev-online]. 2019; 9 (130): 9. (In Russ.)].
17. Статистический ежегодник Курская область: Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Курской области [Statisticheskij ezhegodnik Kurskaya oblast': Territorial'nyj organ Federal'noj sluzhby gosudarstvennoj statistiki po Kurskoj oblasti [Statistical yearbook Kursk region: Territorial body of the Federal State Statistics Service for the Kursk region] (In Russ.)]. Режим доступа [URL]: https://46.rosstat.gov.ru/publication_collection/document/39278
18. О решениях по итогам заседания президиума Координационного совета при Правительстве Российской Федерации по борьбе с распространением новой коронавирусной инфекции на территории Российской Федерации. – 2020. [O resheniyah po itogam zasedaniya prezidiuma Koordinacionnogo soveta pri Pravitel'stve Rossijskoj Federacii po bor'be s rasprostraneniem novoj koronavirusnoj infekcii na territorii Rossijskoj Federacii. [On decisions based on the results of the meeting of the Presidium of the Coordination Council under the Government of the Russian Federation to combat the spread of the new coronavirus infection on the territory of the Russian Federation]. 2020. (In Russ.)]. Режим доступа [URL]: <http://government.ru/orders/selection/401/39323/>
19. Боровец А.В., Нефёдова А.И., Шпаковский Д.Я. Проблемные вопросы заключения брака в период коронавирусной инфекции: анализ правоприменительной практики в контексте правового регулирования семейных отношений // Право и политика. – 2021. – № 5. – С.42-46. [Borovec AV, Nefyodova AI, SHpakovskij DYA. Problemnye voprosy zaklyucheniya braka v period koronavirusnoj infekcii: analiz pravoprimeritel'noj praktiki v kontekste pravovogo regulirovaniya semejnyh otnoshenij [Problematic issues of marriage during the period of coronavirus infection: analysis of law enforcement practice in the context of legal regulation of family relations]. Pravo i politika [Law and politics]. 2021; 5: 42-46. (In Russ.)]. DOI: 10.7256/2454-0706.2021.5.35582
20. Синельников А.Б. Социальная приемлемость объективных и субъективных причин для развода в современной России // Социологические исследования. – 2023. – № 4. – С.75-83. [Sinelnikov AB. Social'naya priemlemost' ob'ektivnyh i sub'ektivnyh prichin dlya razvoda v sovremennoj Rossii [Social acceptability of objective and subjective reasons for divorce in modern Russia]. Sociologicheskie issledovaniya [Sociological studies]. 2023; 4: 75-83. (In Russ.)]. DOI: 10.31857/S013216250022703-6
21. Вакуленко Е.С., Макарова М.Р., Горский Д.И. Репродуктивные намерения и динамика рождаемости населения разных стран в период пандемии COVID-19: аналитический обзор исследований // Демографическое обозрение. – 2022. – Т.9, № 4. – С.138-159. [Vakulenko ES, Makarova MR, Gorskiy DI. Reproductivnye namereniya i dinamika rozhdaemosti naseleniya raznyh stran v period pandemii COVID-19: analiticheskij obzor issledovanij [Reproductive intentions and fertility dynamics of the population of different countries during the COVID-19 pandemic: an analytical review of research]. Demograficheskoe obozrenie [Demographic Review]. 2022; 9 (4): 138-159. (In Russ.)]. DOI: 10.17323/demreview.v9i4.16747
22. Леонова Е.В., Лясович Т.Г. Пандемия и рождаемость: новые вызовы и перспективы (на примере Китайской Народной Республики) // Юридическая наука: история и современность. – 2022. – № 4. – С.86-91. [Leonova EV, Lyasovich TG. Pandemiya i rozhdaemost': novye vyzovy i perspektivy (na primere Kitajskoj Narodnoj Respubliki) [Pandemic and fertility: new challenges and prospects (using the example of the People's Republic of China)]. Yuridicheskaya nauka: istoriya i sovremennost' [Legal science: history and modernity]. 2022; 4: 86-91. (In Russ.)].



ИЗУЧЕНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПАРАЦЕТАМОЛА И ЕГО МЕТАБОЛИТА NAPQI

ВЛАСОВА ЮЛИЯ АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-5477-8975, Author ID: 604851, канд. биол. наук, оцент кафедры инфекционных болезней ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Российская Федерация, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. Тел.: 8-911-797-48-88. E-mail: vlasova_yua@almazovcentre.ru

БАТРАКОВА КСЕНИЯ ВАЛЕРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-7644-0331, Author ID: 1064781, ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Российская Федерация, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д.2. Тел: 8-917-367-19-99. E-mail: xenya.batrakova@yandex.ru

ГОЛОВАНОВА НАТАЛЬЯ ЭРИКОВНА, ORCID ID: 0000-0001-9286-8787, Author ID: 648488, канд. биол. наук, доцент кафедры физиологии ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Российская Федерация, 199034, г. Санкт-Петербург, ул. Университетская набережная, д. 7/9. Тел: 8-911-797-48-88. E-mail: nesh1764@mail.ru

ТУВАЛЕВА ЛИЯ САЛИМЬЯНОВНА, ORCID ID: 0000-0001-5477-8975, Author ID: 454901, канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Российская Федерация, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. Тел: 8-917-34-265-08. E-mail: liyatuvaleva@mail.ru

КУРАМШИНА ОЛЬГА АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-6032-9156, Author ID: 870270, докт. мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Российская Федерация, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. Тел: 8-917-463-85-90. E-mail: kuramshina_olga@mail.ru

НИГМАТУЛЛИН РУСТЕМ ХАКИМЖАНОВИЧ, ORCID ID: 0009-0003-4383-8217, канд. мед. наук, заместитель начальника ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Республике Башкортостан», Российская Федерация, 450015, г. Уфа, ул. Карла Маркса, д. 59. Тел: 8-917-77-38-192. E-mail: nigrustem@yandex.ru

ГРИШИНА АНАСТАСИЯ РОМАНОВНА, ORCID ID: 0009-0000-2117-4833, студент 5 курса ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Российская Федерация, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. Тел: 8-937-516-44-49. E-mail: grianastasiagrishina@yandex.ru

УСАЧЕВА КСЕНИЯ ВИКТОРОВНА, ORCID ID: 0009-0000-1898-3111, студент 5 курса ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Российская Федерация, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. Тел.: 8-917-367-19-99. E-mail: usach.ks@gmail.com

Реферат. Введение. Жаропонижающий эффект парацетамола известен с конца 19 века. Но анализ профиля безопасности данного лекарственного препарата стал проводиться гораздо позже, когда и был выявлен ряд токсических эффектов при применении лекарственного средства, в составе которого был парацетамол, среди которых наиболее широко известно лекарственно-индуцированное поражение печени. **Цель.** Изучение эффектов парацетамола и его токсичного метаболита N-ацетил-п-бензохинонимина (NAPQI) на жизнеспособность и митохондриальную мембранный потенциал клеток астроглии коры мозга новорожденных крысят. **Материалы и методы.** Выделенные астроциты мозга новорожденных крысят подвергали воздействию 1 мМ парацетамола или его токсичного метаболита 0,15 мМ NAPQI в течение суток, затем определяли жизнеспособность клеток (колориметрический тест для оценки метаболической активности клеток – МТТ-метод) и митохондриальный мембранный потенциал (с использованием флуорохрома TMPE). **Результаты и их обсуждение.** Метаболит парацетамола NAPQI снижал жизнеспособность клеток с $0,57 \pm 0,02$ до $0,4507 \pm 0,03$ у.е. и митохондриальный мембранный потенциал с $0,19 \pm 0,01$ до $0,16 \pm 0,003$ у.е., различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$). **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о токсическом действии метаболита парацетамола NAPQI на клетки астроглии мозга новорожденных крысят.

Ключевые слова: парацетамол, NAPQI, митохондриальная токсичность, клетки астроглии.

Для ссылки: Власова Ю.А., Батракова К.В., Голованова Н.Э., [и др.]. Изучение митохондриальной токсичности парацетамола и его метаболита NAPQI // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 6. – С. 141–145. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).141-145.

STUDYING THE MITOCHONDRIAL TOXICITY OF PARACETAMOL AND ITS METABOLITE NAPQI

VLASOVA YULIYA A., ORCID ID: 0000-0001-5477-8975, Author ID: 604851, Cand. sc. biol., Associate Professor at the Department of Infectious Diseases, National Medical Research Center named after V.A. Almazov, 2 Akkuratov str., 197341 Saint Petersburg, Russia. Tel.: +7-911-797-41-88. E-mail: vlasova_yua@almazovcentre.ru

BATRAKOVA KSENIYA V., ORCID ID: 0000-0002-7644-0331, Author ID: 1064781, Assistant Professor at the Department of Infectious Diseases, National Medical Research Center named after V.A. Almazov, 2 Akkuratov str., 197341 Saint Petersburg, Russia. Tel.: +7-917-367-19-99. E-mail: xenya.batrakova@yandex.ru

GOLOVANOVA NATALYA E., ORCID ID: 0000-0001-9286-8787, Author ID: 648488, Cand. sc. biol., Associate Professor at the Institute of Medicine, St. Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya Embankment, 197341 Saint Petersburg, Russia. Tel.: +7-911-797-41-88. E-mail: nesh1764@mail.ru

TUVALEVA LIA S., ORCID ID: 0000-0001-5477-8975, Author ID: 454901, Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Polyclinic Therapy with an Additional Professional Education Course, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450008 Ufa, Russia. Tel.: +7-917-34-265-08. E-mail: liyatuvaleva@mail.ru

KURAMSHINA OLGA A., ORCID ID: 0000-0001-6032-9156, Author ID: 870270, Dr. sc. med., Professor at the Department of Polyclinic Therapy with an Additional Professional Education Course, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450008 Ufa, Russia. Tel.: +7-917-463-85-90. E-mail: kuramshina_olga@mail.ru

NIGMATULLIN RUSTEM KH., ORCID ID: 0009-0003-4383-8217, Cand. sc. med., Deputy Head of the Medical Unit MIA of Russia in the Republic of Bashkortostan, 59 Karl Marx str., 450015 Ufa, Russia. Tel.: +7-917-77-38-192. E-mail: nigrustem@yandex.ru

GRISHINA ANASTASIYA R., ORCID ID: 0009-0000-2117-4833, 5th-year student, National Medical Research Center named after V.A. Almazov, 2 Akkuratov str., 197341 Saint Petersburg, Russia. Tel.: +7-937-516-44-49. E-mail: grianastasiagrishina@yandex.ru

USACHEVA KSENIYA V., ORCID ID: 0009-0000-1898-3111, 5th-year student, National Medical Research Center named after V.A. Almazov, 2 Akkuratov str., 197341 Saint Petersburg, Russia. Tel.: +7-917-367-19-99. E-mail: usach.ks@gmail.com

Abstract. Introduction. Antipyretic effect of paracetamol has been known since the late 19th century. But the safety profile of this drug started to be analyzed much later, when some toxic effects were identified in using a drug that contained paracetamol, the most widely known of which was drug-induced liver damage. **Aim.** To study the effects of paracetamol and its toxic metabolite N-acetyl-p-benzoquinone-imine on the viability and mitochondrial membrane potential of astroglial cells in the cerebral cortex of newborn rats. **Materials and Methods.** Isolated astrocytes from the brains of newborn rats were exposed to 1 mM of paracetamol or 0.15 mM of its toxic metabolite NAPQI for 24 hours, then cell viability (colorimetric test for assessing the metabolic activity of cells, i.e. MTT method) and mitochondrial membrane potential (using TMPE fluorochrome) were identified. **Results and Discussion.** The paracetamol metabolite NAPQI decreased cell viability from 0.57 ± 0.02 down to 0.4507 ± 0.03 a.u. and mitochondrial membrane potential from 0.19 ± 0.01 down to 0.16 ± 0.003 a.u., the differences are significant compared to the control ($p < 0.05$). **Conclusions.** The results obtained indicate the toxic effect provided by the paracetamol metabolite NAPQI on astroglial cells in the brains of newborn rats. **Keywords:** paracetamol, NAPQI, mitochondrial toxicity, astroglial cells.

For reference: Vlasova YuA, Batrakova KV, Golovanova NE, et al. Studying the mitochondrial toxicity of paracetamol and its metabolite NAPQI. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (6): 141-145. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).141-145.

Введение. В качестве жаропонижающего средства парацетамол (ацетаминофен, АПАР) известен с конца 19 века. Однако широкого применения он на тот момент не получил. Интерес к нему возрос после того, как стало известно, что он является основным метаболитом таких анальгетиков, как ацетанилид и фенацетин. В 1950 году в США в продажу поступил препарат *Triogesic*, представляющий собой комбинацию парацетамола, аспирина и кофеина. Однако год спустя *Triogesic* был отозван из-за сообщений об агранулоцитозе. В ходе исследований не было обнаружено причинно-следственной связи и препарат повторно был введен в продажу по рецепту. Препаратом безрецептурного отпуска он стал в 1955 году. Однако появилась обеспокоенность по поводу его неблагоприятных желудочно-кишечных и гематологических эффектов. Также подозревалось, что *Triogesic* является причиной синдрома Рейе у детей. В то же время парацетамол не вызывал этих побочных эффектов в обычных терапевтических дозах. С годами он заменил аспирин как самое популярное безрецептурное жаропонижающее средство во многих странах. Доклинических исследований токсичности парацетамола никогда не проводилось, и в 1966 году неожиданно обнаружилось, что при передозировке он может вызывать острый центрилобулярный некроз печени. Впоследствии

исследования на животных подтвердили острую гепатотоксичность парацетамола. В 1970 году появилось сообщение об отравлении парацетамолом 41 пациента в Эдинбурге. Острый центрилобулярный некроз печени был основным проявлением токсичности парацетамола, вызванным передозировкой, кроме того, иногда у пациентов может возникать и почечная недостаточность [1].

Дальнейшие исследования парацетамола показали, что он напрямую изменяет гормонозависимые процессы *in vivo*, *in vitro* и *ex vivo*, тем самым влияя на нервное и репродуктивное развитие у обоих полов. Было показано, что воздействие АПАР на беременных мышей впоследствии вызывает репродуктивные проблемы у подросшего потомства мужского пола [2]. Согласно другим исследованиям, АПАР также нарушает развитие яичников, что приводит к уменьшению количества яйцеклеток, ранней недостаточности яичников и снижению фертильности у мышей [3].

Парацетамол способен оказывать токсическое действие не только на органы элиминации и репродуктивную систему. В настоящее время широко обсуждается вопрос о возможном негативном влиянии парацетамола на развивающийся плод, приводящем к развитию расстройств аутистического спектра (РАС) у детей. Исследований *in vitro* подтверждающих данные выводы немного, но, например, в некоторых

исследованиях показаны токсические эффекты парацетамола на центральную нервную систему (ЦНС). Так, при воздействии АРАР на плод меняется нейротрансмиссия в мозге родившихся мышат, что приводит к нарушению когнитивных функций, поведения и моторики [3]. При этом следует отметить, что результаты этих исследований связывают токсические эффекты парацетамола с продолжительностью воздействия и сроками гестационного возраста [3, 4]. Так же показано токсическое действие АРАР на такие отделы мозга как мозжечок, гиппокамп и обонятельные луковицы, в которых парацетамол способствовал увеличению активности супероксиддисмутазы (SOD), что является свидетельством усиления свободно-радикальных процессов [5].

Существует предположение, что, возможно, ферменты CYP450, присутствующие и в головном мозге, метаболизируют АРАР в токсичный метаболит N-ацетил-п-бензохинонимин (NAPQI). В мозге ферменты семейства CYP450 в основном находятся в обонятельных луковицах, обонятельной коре головного мозга, гиппокампе, мозжечке и стволе головного мозга [6,7,8]. Показано, что метаболизм АРАР с участием CYP2E1 в головном мозге с образованием токсичного метаболита NAPQI приводит к гибели нейронов [5]. Тем не менее, имеющиеся в настоящее время исследования о влиянии острой токсичности АРАР на мозг немногочисленны, и ни в одном из них не измерялась экспрессия CYP450 во многих областях мозга.

Было показано, что при токсическом действии АРАР увеличивается уровень активных форм кислорода (АФК) и наблюдается истощение глутатиона (GSH) [5]. В наших работах так же была изучена способность АРАР повышать уровень активных форм кислорода и обнаружено синергическое действие парацетамола и перекиси водорода, как индуктора свободно-радикального окисления [9].

Цель исследования: изучение влияния парацетамола и его метаболита NAPQI на состояние митохондрий и жизнеспособность астроглии мозга новорожденных крысят.

Материалы и методы. Астроциты выделяли из мозга новорожденных крыс. Клетки культивировали в среде DMEM (Биолот, Россия), содержащей 10% инактивированной фетальной сыворотки теленка (Биолот, Россия) и антибиотики (пенициллин G 50 Ед/мл и стрептомицин 50 мкг/мл, Биолот Россия). Культивирование производили в чашках Петри или в 12-луночных планшетах в течение 7 дней при 37°C и 5% CO₂ до достижения 75%-ной конфлюентности [10]. Для изучения изменения митохондриального мембранного потенциала за сутки до эксперимента в инкубационную среду вносили 1 мМ АРАР или 0,15 мМ метаболита парацетамола NAPQI.

Определение митохондриального мембранного потенциала (ММП) проводили согласно протоколу [11]. Для определения жизнеспособности клеток астроглии за сутки до эксперимента клетки подвергались действию 1 мМ парацетамола или 0,15 мМ NAPQI. Цитотоксичность определяли МТТ-методом, как описано ранее [12]. Статистическую обработку в программе GraphPad Prism 9.3.1 методом попар-

ных сравнений по t-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0.05$.

Результаты и их обсуждение. Метод определения уровня митохондриального мембранного потенциала с использованием флуоресцентного красителя TMRE, основан на том, что положительно заряженные молекулы красителя способны накапливаться в митохондриях клеток, что соответствует увеличению ММП. При действии факторов, снижающих ММП, в митохондриях будет снижаться концентрация флуорофора и, соответственно, наблюдаться снижение интенсивности флуоресценции. Снижение уровня флуоресценции соответствует снижению ММП в нейронах. Клетки были разделены на три группы: 1 – контроль (не подвергались воздействию АРАР или NAPQI), 2 – клетки, подвергшиеся действию 1 мМ АРАР, 3 – клетки, подвергшиеся воздействию 0,15 мМ NAPQI. В первой группе флуоресценция составила $0,19 \pm 0,01$ условных единиц флуоресценции, во второй – $0,17 \pm 0,006$ (различия по сравнению с контролем не достоверны), в третьей – $0,16 \pm 0,003$, различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$) (рис. 1). Полученные данные свидетельствуют о том, что метаболит NAPQI оказывает более выраженное токсическое действие, чем АРАР, на астроглию мозга плодов крыс.

МТТ-метод основан на измерении оптической плотности формазана, продукта восстановления желтого тетразола (МТТ). Количество образовавшегося формазана зависит от уровня метаболической активности клетки, и соответственно оптическая плотность в полученных пробах пропорциональна количеству выживших клеток. В контроле она составила $0,57 \pm 0,02$, только действию парацетамола $0,53 \pm 0,02$. Преинкубация с NAPQI вызывала снижение жизнеспособности, оптическая плотность снизилась до $0,45 \pm 0,05$, (различия достоверны по

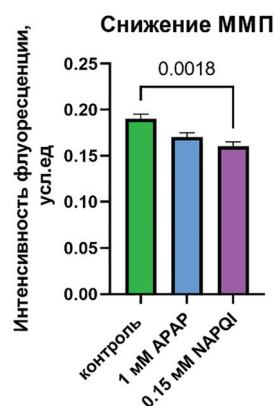


Рис. 1. Снижение митохондриального мембранного потенциала (ММП) при действии 1 мМ парацетамола или 0,15 мМ NAPQI на клетки астроглии мозга новорожденных крысят, различия достоверны ($p < 0,05$). Представлены результаты типичного эксперимента из трех.

Fig. 1. Reduction of mitochondrial membrane potential (MMP) under the action of 1 mM of paracetamol or 0.15 mM of NAPQI on astroglial cells of the brains of newborn rats, the differences are significant ($p < 0.05$). The results of a typical experiment out of three are presented.

Снижение жизнеспособности

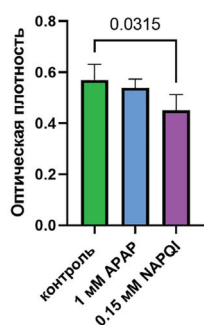


Рис. 2. Снижение жизнеспособности клеток астроглии мозга новорожденных крысят при действии 1 мМ парацетамола или 0,15 мМ NAPQI, различия достоверны ($p < 0,05$). Представлены результаты типичного эксперимента из трех.

Fig. 2. Decrease in the vitality of astroglial cells in the brains of newborn rats under the action of 1 mM of paracetamol or 0.15 mM of NAPQI, the differences are significant ($p < 0.05$). The results of a typical experiment out of three are presented.

сравнению контролем, $p < 0,05$) (рис.2). Результаты экспериментов, по изучению влияния APAP или его метаболита NAPQI на жизнеспособность свидетельствуют о токсическом действии NAPQI на клетки астроглии новорожденных крысят.

Полученные данные свидетельствуют о достоверном токсическом эффекте метаболита парацетамола NAPQI на клетки астроглии мозга новорожденных крысят. Токсический эффект парацетамола наблюдался, но был менее выражен и статистически не достоверен. В более ранних наших работах по изучению нейротоксического эффекта парацетамола на клетки нейрональной линии РС12 и нейроны коры мозга крысят мы получали результаты, свидетельствующие, что в концентрации 1 мкг/мл парацетамол способен достоверно снижать жизнеспособность клеток и митохондриальный мембранный потенциал, а также увеличивать уровень активных форм кислорода [9, 12]. Такие различия в полученных результатах могут быть связаны с тем, что используются разные модели исследования (нейроны и астроглия), различающиеся по функции и свойствам. В статье [13] представлены данные о том, что длительное воздействие парацетамолом может индуцировать активацию микроглии и усиление экспрессии провоспалительных цитокинов в гиппокампе. В литературе нам не встретилось сведений о влиянии парацетамола и его метаболита NAPQI на клетки астроглии мозга, но по аналогии с результатами, полученными в статье [13], можно предположить, что активация астроглии парацетамолом может приводить к индукции экспрессии цитокинов, а также и других факторов, усиливающих защитное действие от повреждающего эффекта APAP на астроциты *in vitro*. С другой стороны, повреждающее действие метаболита парацетамола NAPQI на клетки глии может провоцировать нейровоспаление и приводить к проявлению токсичности на нейроны, что возможно является одной из причин проявления токсического действия клетки мозга.

На данный момент четкого ответа на вопрос о механизмах действия парацетамола не существует. Еще больше вопросов возникает относительно механизмов токсических эффектов парацетамола и его метаболита NAPQI во внепеченочных тканях. Так как нейротоксическое действие парацетамола в экспериментах *in vitro* показано только в высоких концентрациях, не достижимых в организме при приеме препарата в терапевтических дозах, но при этом по данным проспективных исследований парацетамол может являться причиной развития расстройств аутистического спектра у детей, матери которых принимали препарат во время беременности [14], можно предположить, что такое действие может быть обусловлено не прямым воздействием парацетамола или его метаболита на нейроны, а вызванным ими дисфункцией глиальных клеток. Кроме того, в качестве причин, вызывающих РАС, рассматривают следующие: нарушение процесса сульфатирования APAP у детей, склонных к аутизму, что приводит к увеличению количества токсичного метаболита; активацию каннабиноидной системы; в-третьих, уязвимость к окислительному стрессу [15,16].

Заключение. Дальнейшее изучение механизмов токсических эффектов парацетамола, безусловно является важной задачей, решение которой может стать основой для более безопасного и эффективного приема лекарственного средства.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Laurie F. Prescott. Paracetamol (acetaminophen) poisoning: The early years. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2023; 90 (1): 127–134. DOI:10.1111/bcp.15903
2. Kristensen DM, Mazaud-Guittot S, Gaudriault P, et al. Analgesic use—Prevalence, biomonitoring and endocrine and reproductive effects. *Nat Rev Endocrinol*. 2016; 12: 381–393. DOI: 10.1038/nrendo.2016.55
3. Rossitto M, Ollivier M, Déjardin S, et al. In utero exposure to acetaminophen and ibuprofen leads to intergenerational accelerated reproductive aging in female mice. *Commun Biol*. 2019; 2 (310): 1–14. DOI: 10.1038/s42003–019–0552–x
4. Thiele K, Solano ME, Huber S, et al. Prenatal acetaminophen affects maternal immune and endocrine adaptation to pregnancy, induces placental damage, and impairs fetal development in mice. *Am J Pathol*. 2015; 185: 2805–2818. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.06.019
5. Hammad AM, Shawaqfeh B, Hikmat S, et al. The Role of Vitamin E in Protecting against Oxidative Stress, Inflammation, and the Neurotoxic Effects of Acute Paracetamol in Pregnant Female Rats. *Toxics*. 2023; 11(4): 368. DOI: 10.3390/toxics11040368

6. Upadhyya SC, Tirumalai PS, Boyd MR, et al. Cytochrome P4502E (CYP2E) in brain: constitutive expression, induction by ethanol and localization by fluorescence in situ hybridization. *Arch Biochem Biophys*. 2000; 373 (1): 23–34. DOI: 10.1006/abbi.1999.1477
7. Howard LA, Miksys S, Hoffmann E, et al. Brain CYP2E1 is induced by nicotine and ethanol in rat and is higher in smokers and alcoholics. *Br J Pharmacol*. 2003; 138 (7): 1376–1386. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705146
8. Joshi M, Tyndale RF. Induction and recovery time course of rat brain CYP2E1 after nicotine treatment. *Drug Metab Dispos*. 2006; 34 (4): 647–652. DOI: 10.1124/dmd.105.008029
9. Власова Ю.А., Загородникова К.А., Чухно А.С. Усиление ацетаминофеном свободно-радикальных процессов в клетках нейрональной линии PC12 // Бутлеровские сообщения. – 2022. – Т. 69, №2. – С.119–126. [Vlasova YuA, Zagorodnikova KA, Chukhno AS. Usilenie atsetaminofenom svobodno–radikal'nykh protsessov v kletkakh neyronal'noy linii RS12 [Acetaminophen enhances free radical processes in PC12 neuronal cells]. *Butlerovskie soobshcheniya [Butlerov's messages]*. 2022; 69 (2): 119–126. (In Russ.)]. DOI: jbc–01/22–69–2–119
10. Соколова Т.В., Рычкова М.П., Басова Н.Е., Ефимова М.Г. Витамин D3 ингибирует фагоцитарную активность астроцитов мозга крысы в первичной культуре // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2022. – Т.58, №3. – С.209–218. [Sokolova TV, Rychkova MP, Basova NE, Efimova MG. Vitamin D3 ingibiruet fagotsitarnuyu aktivnost' astrotsitov mozga krysy v pervichnoy kul'ture [Vitamin D3 inhibits the phagocytic activity of rat brain astrocytes in primary culture]. *ZHurnal evolyucionnoj biohii i fiziologii [Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology]*. 2022; 58 (3): 209–218. (In Russ.)]. DOI: 10.31857/S0044452922030068
11. Власова Ю.А., Захарова И.О., Аврова Н.Ф. Влияние альфа-токоферола и H₂O₂ на мембранный потенциал митохондрий и отношение Вах/Всl–XI в клетках PC12 // Нейрохимия. – 2016. – Т.33, №4. – С.344–349. [Vlasova YuA, Zakharova IO, Avrova NF. Vliyanie al'fatokoferola i N₂O₂ na membrannyi potentsial mitokhondriy i otnoshenie Vax/Vcl–XI v kletkakh RS12 [Effect of alpha–tocopherol and H₂O₂ on mitochondrial membrane potential and Vax/Vcl–XI ratio in PC12 cells]. *Neurokhimiya [Neurochemistry]*. 2016; 33 (4): 344–349. (In Russ.)]. DOI: 10.7868/s1027813316040154
12. Власова Ю.А., Загородникова К.А., Иванова И.С., Чухно А.С. Влияние окислительного стресса на нейротоксический эффект ацетаминофена // Бутлеровские сообщения. – 2019. – Т. 59, №9. – С. 106–109. [Vlasova YuA, Zagorodnikova KA, Ivanova IS, Chukhno AS. Vliyanie oksislitel'nogo stressa na neyrotoksicheskiy effekt atsetaminofena [Vliyanie oksislitel'nogo stressa na neyrotoksicheskiy effekt acetaminofena]. *Butlerovskie soobshcheniya [Butlerov's messages]*. 2019; 59 (9): 106–109. (In Russ.)]. DOI: jbc–01/19–59–9–106
13. Suárez J, de Ceglia M, Rodríguez–Pozo M, et al. Inhibition of Adult Neurogenesis in Male Mice after Repeated Exposure to Paracetamol Overdose. *Int J Mol Sci*. 2024; 25 (4): 1964. DOI: 10.3390/ijms25041964
14. Avella–Garcia C, Julvez J, Fortuny J, et al. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. *Int J of Epidemiology*. 2016; 45 (6): 1987–1996. DOI: 10.1093/ije/dyw115
15. Schultz S, DeSilva M, Gu T, Qiang M, Whang K. Effects of the Analgesic Acetaminophen (Paracetamol) and its para–Aminophenol Metabolite on Viability of Mouse–Cultured Cortical Neurons. *Basic Clinical Pharmacol Toxicol*. 2012; 110 (2): 141–144. DOI: 10.1111/j.1742–7843.2011.00767.x
16. Aleksandrova V, Senyavina NV, Maltseva DV, Khutornenko AA, Sakharov DA. p53– and Caspase–3–Independent Mechanism of Acetaminophen Effect on Human Neural Cells. *Bull of Exp Biol Med*. 2016; 160 (6): 763–766. DOI: 10.1007/s10517–016–3304–7

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АНТИСМЫСЛОВЫХ ОЛИГОНУКЛЕОТИДОВ В МОДЕЛИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

МАКАЛИШ ТАТЬЯНА ПАВЛОВНА, ORCID ID: 0000-0003-1884-2620, Scopus Author ID 57204727287, Researcher ID ABC-8226-2020, RSCI Author ID 891400, канд. биол. наук, доцент, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7, корп.5. Тел. +7 978 7853919. E-mail: makalisht@mail.ru

ГОЛОВКИН ИЛЬЯ ОЛЕГОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-3578-5130, Scopus Author ID 57212007931, Researcher ID ABA-5305-2020, RSCI Author ID 1099671, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7, корп.5. Тел. +7 978 9970396. E-mail: golovkin.io.1996@gmail.com

МАСЛОВА ГАЛИНА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-2538-4309, лаборант-исследователь Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7, корп.5. Тел. +7 978 5777135. E-mail: nonstop2791@yandex.ru

ПИЛЯВСКИЙ НИКОЛАЙ НИКОЛАЕВИЧ, ORCID ID: 0009-0004-4541-5776, лаборант-исследователь Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7, корп. Тел. +7 978 1439992. E-mail: kolyapilyavsky@gmail.com

МАРУЛОВА АЛИНА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0009-0000-4570-2848, лаборант-исследователь Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7, корп.5. Тел. +7 978 5153379. E-mail: alina.marulova@gmail.com

Реферат. Введение. Несмотря на обширное количество лекарственных препаратов против ревматоидного артрита, до сих пор ведутся поиски новых методов и мишеней для лечения этого заболевания. Помимо изменений в суставах, при ревматоидном артрите существенно страдает и костная ткань. **Цель.** Изучить гистологический особенности костной ткани в модели адьювант-индуцированного артрита, а также экспрессии матриксных металлопротеиназ 1 и 3 после применения антисмысловых олигонуклеотидов. **Материалы и методы.** Модель ревматоидного артрита получили путем введения полного адьюванта Фрейнда в основание хвоста лабораторных крыс. Для терапии полученного заболевания использовали тоцилизумаб и антисмысловые олигонуклеотиды, блокирующие синтез фактора некроза опухоли и интерлейкина 6 как по отдельности, так и вместе. Изучали морфологические изменения в хвостовых позвонках крыс, методом иммуногистохимии определяли активность матриксных металлопротеиназ в различных популяциях клеток. Для выявления статистически значимых отличий между группами использовали методы Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни. **Результаты и их обсуждение.** В модели ревматоидного артрита выявлены существенные эрозии костной и хрящевой ткани, обильный воспалительный инфильтрат вокруг кости и в костномозговой полости, замедление роста костей. Применение антисмысловых олигонуклеотидов существенно затормозило развитие болезни. Уровень металлопротеиназ в костной ткани оказался ниже в некоторых экспериментальных группах по сравнению с группой без лечения. **Заключение.** Применение антисмысловых олигонуклеотидов замедляет развитие воспаления, а также препятствует резорбции костной ткани в поврежденных костях. Наиболее эффективны в этом оказались инъекции олигонуклеотида, блокирующего синтез интерлейкина-6. Комбинация двух олигонуклеотидов показала себя наиболее эффективной в снижении активности матриксных металлопротеиназ, реорганизующих внеклеточный матрикс кости при артрите, а также снижение синтеза фактора некроза опухоли.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, антисмысловые олигонуклеотиды, костная ткань.

Для ссылки: Макалиш Т.П., Головкин И.О., Маслова Г.В., [и др.]. Особенности ремоделирования костной ткани при применении антисмысловых олигонуклеотидов в модели ревматоидного артрита // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 6. – С.146–153. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).146-153.

FEATURES OF BONE REMODELING DURING THE USE OF ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES IN A RHEUMATOID ARTHRITIS MODEL

MAKALISH TATYANA P., ORCID ID: 0000-0003-1884-2620, Scopus Author ID 57204727287, Researcher ID ABC-8226-2020, RSCI Author ID 891400, Cand. sc. biol., Associate Professor, Senior Researcher at the Central Research Laboratory, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenina Ave., 295051 Simferopol, Russia. Tel. +7 978 7853919. E-mail: makalisht@mail.ru

GOLOVKIN ILYA O., ORCID ID: 0000-0002-3578-5130, Scopus Author ID 57212007931, Researcher ID ABA-5305-2020, RSCI Author ID 1099671, Junior Researcher at the Central Research Laboratory, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenina Ave., 295051 Simferopol, Russia. Tel.: +7 978 9970396. E-mail: golovkin.io.1996@gmail.com

MASLOVA GALINA V., ORCID ID: 0000-0002-2538-4309, Assistant Professor at the Central Research Laboratory, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenina Ave., 295051 Simferopol, Russia. Tel.: +7 978 5777135. E-mail: nonstop2791@yandex.ru

PILYAVSKY NIKOLAY N., ORCID ID: 0009-0004-4541-5776, Assistant at the Central Research Laboratory, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenina Ave., 295051 Simferopol, Russia. Tel.: +7 978 1439992.
E-mail: kolyapilyavsky@gmail.com
MARULOVA ALINA V., ORCID ID: 0009-0000-4570-2848, Assistant at the Central Research Laboratory, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenina Ave., 295051 Simferopol, Russia. Tel.: +7 978 5153379.
E-mail: alina.marulova@gmail.com

Abstract. Introduction. Despite the vast number of drugs against rheumatoid arthritis, new methods and targets are still being searched for to treat this disease. In addition to changes in the joints, bone tissue also suffers significantly from rheumatoid arthritis. **Aim.** To research the histological features of bone tissue in the adjuvant-induced arthritis model, as well as the expression of matrix metalloproteinase 1 and 3 after the use of antisense oligonucleotides. **Materials and Methods.** Rheumatoid arthritis model was obtained by introducing the complete adjuvant Freund into the base of the tail of laboratory rats. For the therapy of the resulting disease, Tocilizumab and antisense oligonucleotides were used, which block the synthesis of the factor of tumor necrosis and interleukin 6, both separately and together. The morphological changes in the tails of rats and the activity of matrix metalloproteinase in various cell populations were investigated. To identify statistically significant differences between the groups, the Kruskal — Wallis test and Mann–Whitney U test were used. **Results and Discussion.** In the rheumatoid arthritis model, significant erosion of bone and cartilage tissue, abundant inflammatory infiltrate around the bone and in the bone marrow cavity, and slower bone growth were revealed. The use of antisense oligonucleotides significantly slowed down the progression of the disease. Levels of metalloproteinases in bone tissue were lower in some experimental groups compared to the untreated group. **Conclusions.** The use of antisense oligonucleotides slows down the inflammation development and prevents bone tissue resorption in damaged bones. The most effective were injections of oligonucleotide, which blocks interleukin-6. Combination of two oligonucleotides proved to be most effective in reducing the activity of matrix metalloproteinases that reorganize the extracellular matrix of bone in arthritis, as well as reducing the synthesis of tumor necrosis factor. **Keywords:** rheumatoid arthritis, antisense oligonucleotides, bone tissue. **For reference:** Makalish TP, Golovkin IO, Maslova GV, et al. Features of bone remodeling during the use of antisense oligonucleotides in a rheumatoid arthritis model. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (6): 146-153. **DOI:** 10.20969/VSKM.2024.17(6).146-153.

Введение. Ревматоидный артрит (РА) – системное аутоиммунное заболевание, поражающее суставы и приводящее к их полной иммобилизации. Распространенность РА в мире и России достаточно высока (до 1% населения), особенно среди женщин. Этиология заболевания окончательно не выяснена. Среди факторов развития заболевания присутствуют генетическая предрасположенность, инфекционные заболевания, дисбактериозы и проч. Клиническое течение РА протекает в несколько стадий. При начальной стадии ревматоидного артрита на рентгеновских снимках видны утолщения и уплотнения в мягких тканях вокруг суставов, истончения костной ткани и наличия в ней нескольких просветлений в виде кист. Характерен околосуставный остеопороз, при котором субхондральная кость становится рыхлой, пористой. При второй стадии происходит прогрессирование заболевания в виде увеличения числа кист, выраженности околосуставного остеопороза. Развиваются краевые эрозии кости около крепления к ней связок, по краям суставных хрящей. Третья стадия характеризуется множественными (не менее 5) эрозиями и появлением оссификатов в прилежащих мягких тканях. На четвертой стадии такие оссификаты появляются по краям суставных поверхностей, постепенно приводя к полному костному анкилозу суставов.

Ведущая роль в реорганизации костной ткани при РА принадлежит матриксным металлопротеиназам (ММП). Они участвуют в разрушении костей, связанном с РА, главным образом посредством трех механизмов: 1) деградация коллагена и последующее повреждение хряща и прилежащей кости; 2) регуляция воспалительных цитокинов и хемокинов, приводящая к дисбалансу гомеостаза в пораженном суставе и активации воспалительных сигнальных пу-

тей, способствующих дифференцировке остеокластов и резорбции кости; 3) стимулирование миграции клеток и инвазивного ангиогенеза, иницирование сигналов баланса остеобластов и остеокластов и ускорение разрушения кости [1].

Различные типы ММП экспрессируются хондроцитами, остеокластами, фибробластами синовиальной оболочки, эндотелиальными клетками, макрофагами, что приводит к каскаду реакций, способствующих перестройке внеклеточного матрикса для перемещения клеток воспаления, формирования новых сосудов, разрастания паннуса и его фиброза и дальнейшей оссификации. Экспрессия ММП стимулируется рядом провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО α) и интерлейкина 1 ν (ИЛ-1 ν). В последнее время рассматривается критическая роль ИЛ-6 и ФНО α в развитии РА [2].

На сегодняшний день лечение РА осуществляется нестероидными противовоспалительными препаратами, цитостатиками, а также генно-инженерными биологическими препаратами. Среди последних прошли клинические испытания и широко применяются антитела к фактору некроза опухоли альфа (адалimumаб) и интерлейкину 6 (тоцилизумаб). Активно исследуются различные соединения на предмет ингибирования матриксных металлопротеиназ, чтобы снизить степень повреждения костной ткани при РА. Мы в своем исследовании предлагаем использовать антисмысловые олигонуклеотиды, блокирующие транскрипцию ФНО α и ИЛ-6 в области пораженного сустава, избегая системных эффектов. Поскольку ФНО α является одним из индукторов остеокластогенеза и активации ММП, ожидается, что использование такого препарата приведет к снижению активности ММП в области повреждения и соответственно сохранит костную ткань.

Целью исследования стало изучение гистологических особенностей костной ткани в модели адьювант-индуцированного артрита, а также экспрессии матриксных металлопротеиназ 1 и 3 после применения антисмысловых олигонуклеотидов (АСО).

Материалы и методы. Эксперимент был поставлен на 88 самках крыс линии Вистар. На момент начала эксперимента их возраст составлял 2 месяца, а вес в среднем 120 гр. Путем подкожного введения полного адьюванта Фрейнда в область на 1,5 см ниже основания хвоста в течение 21 дня моделировали ревматоидный артрит. Через три недели после последней инъекции гистологический анализ образцов кости показал развитие устойчивого воспаления в области инъекций с эрозией костной и хрящевой ткани, что соответствовало первой стадии РА. Животных содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище.

После формирования модели всех животных случайным образом разделили на несколько экспериментальных групп: 1) с моделью артрита без лечения; 2) с моделью артрита и инъекциями анти-ИЛ-6-олигонуклеотида; 3) с моделью артрита и инъекциями тоцилизумаба; 4) с моделью артрита и введением анти-ИЛ-6-олигонуклеотида методом электрофореза; 5) с моделью артрита и электрофоретическим введением анти-ФНО-олигонуклеотида; 6) с моделью артрита и введением инъекционным способом комбинации двух олигонуклеотидов; 9) с моделью артрита и электрофоретическим введением комбинации олигонуклеотидов. Группы 7 и 8 составили здоровые контрольные животные, которые получали инъекции и электрофорез с водой для инъекций. Олигонуклеотиды вводили в дозировке 0,04 мл при концентрации 30 мг/мл. Аналогичную дозировку использовали при электрофоретическом способе введения. Электрофорез выполняли на аппарате Поток-1 с силой тока 10 мА в течение 10 минут.

Раз в неделю в течение трех месяцев производили замеры диаметра хвостов в области повреждения штангенциркулем. Один раз в месяц выводили по 3 животных из каждой группы для взятия материала на гистологическое и иммуногистохимическое исследование. Под изофлурановым наркозом отсекали хвост выше области повреждения, накладывая лигатуру на культю. В течение трех дней после операции животные получали с водой обезболивающее и антибиотики. Фрагмент хвоста фиксировали в 10-м нейтральном забуференном формалине в течение 48 часов, после чего декальцинировали в растворе ЭДТА в течение 14 суток. Далее образцы дегидратировали и пропитывали парафином в гистологическом процессоре карусельного типа (SLEE, Германия), изготавливали парафиновые блоки, с которых получали срезы толщиной 4 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Для выявления активности матриксных металлопротеиназ и фактора некроза опухоли альфа использовали метод иммуногистохимии. Стекла окрашивали в автоматическом иммуногистостейнере Bond-MAX (Leica, Австралия) с антителами к ММП-1, ММП-3 и ФНОα и диаминобензидиновой системой детекции на

основе полимера. Окрашенные стекла сканировали на сканере гистопрепаратов Aperio CS2, полученные изображения описывали, оценивали степень интенсивности иммуногистохимического окрашивания при увеличении 40х не менее чем в 5 полях зрения. Оценивали интенсивность окрашивания хондроцитов метафизарной пластинки, пульпозного ядра межпозвоночных дисков, остеокластов, клеток костного мозга, подсчитывали число позитивных клеток инфильтрата в поле зрения.

Числовые данные подвергали статистической обработке в программе STATISTICA 10.0. Поскольку данные имели категориальный характер, а распределение числа позитивных клеток было отличным от нормального в результате проверки по методу Шапиро-Уилка, в описательной статистике высчитывали медиану (Me) и верхний и нижний квартили (Q1;Q3). С учетом вида данных и большого числа независимых выборок для их сравнения по уровню выраженности переменных применяли Н-метод Краскала-Уоллиса и U-метод Манна-Уитни. Достоверными считали отличия при величине достигнутого уровня значимости $p \leq 0,05$. Для решения проблемы множественных сравнений применялась поправка Бонферрони по формуле $p_{Adjusted} = p \times m$, где p – полученное по результатам сравнения значение p ; $p_{Adjusted}$ – скорректированное значение p ; m – число сравнений (7 при сравнении экспериментальных групп со здоровыми животными и 6 при сравнении групп животных с лечением с группой без лечения). Для выявления связей между экспрессией фактора некроза опухоли и металлопротеиназ выполняли корреляционный анализ Спирмана.

Исследование проведено с использованием оборудования центра коллективного пользования оборудованием «Молекулярная биология» Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». Исследование одобрено комитетом по этике ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», протокол №7 от 23.06.2023 г и выполнялось с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации.

Результаты. Систематические измерения диаметра хвостов в течение всего эксперимента выявили следующие закономерности. Во-первых, поскольку животные взяты в эксперимент в молодом возрасте, рост их продолжался в течение эксперимента и потому прирост диаметров наблюдался даже в контрольной группе, особенно выраженный в первые два месяца (*рисунок 1*). Во-вторых, во всех группах с моделью артрита прирост в диаметре был замедлен, и обуславливался в первую очередь степенью отека и обилием инфильтрации в области повреждения. Примечательно, что в группах, получавших инъекции тоцилизумаба, а также все варианты олигонуклеотидов методом электрофореза, скорость прироста была ниже, чем в других экспериментальных группах. Статистической достоверности, однако, данные показатели не имели.

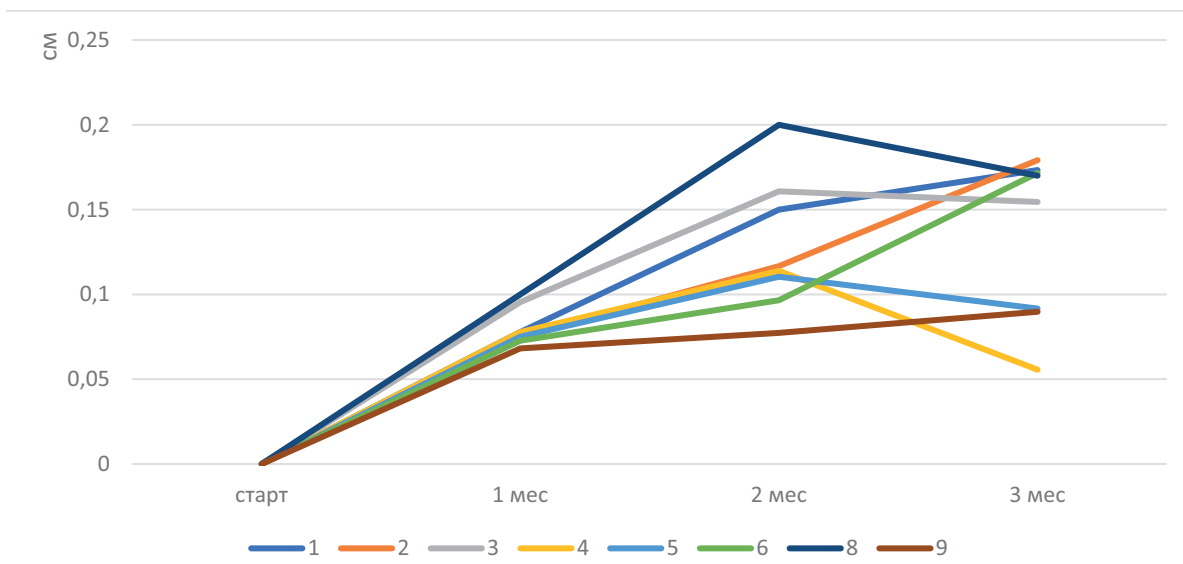


Рисунок 1. Прирост диаметра хвостов подопытных крыс в течение 3-х месяцев эксперимента

- 1 – контрольная группа с моделью артрита, не получавшая лечения; 2 – группа с моделью артрита и лечением инъекциями анти-интерлейкин-6 олигонуклеотидами; 3 – группа с моделью артрита, получавшая стандартное лечение тоцилизумабом; 4 – группа с моделью артрита, получавшая анти-интерлейкин-6 олигонуклеотид методом электрофореза; 5 – группа с моделью артрита, получавшая анти-интерлейкин-6 олигонуклеотид методом электрофореза; 6 – группа с моделью артрита, получавшая смесь двух олигонуклеотидов инъекционным способом; 8 – контрольная группа без модели артрита, которым вводили воду для инъекций инъекционным и электрофоретическим способом; 9 – группа с моделью артрита, получавшая смесь двух олигонуклеотидов методом электрофореза.

Figure 1. Increase in the tail diameters of rats during 3 months of the experiment

- 1 - Treatment-naïve arthritis-model control group; 2- Arthritis-model group treated with anti-IL-6 oligonucleotides; 3 - Arthritis model group, standard treatment with tocilizumab; 4- Arthritis model group treated with anti-IL-6 oligonucleotide by electrophoresis; 5 - Arthritis model group treated by electrophoresis with oligonucleotide against the TNF α ; 6 - Arthritis model group treated by injecting a mixture of two oligonucleotides; 8 - Arthritis model control group; 9 - Arthritis model group treated by electrophoresis with a mixture of two oligonucleotides.

Строение хвостовых позвонков крыс таково, что дуги с отростками редуцированы, а соединение позвонков осуществляется главным образом за счет синхондрозов в виде межпозвоночных дисков. Их пульпозное ядро представлено сетью ретикулярных клеток, между которыми расположились хондроциты, а внеклеточный матрикс представлен протеогликанами. Ядро окружено фиброзным кольцом из плотной волокнистой соединительной ткани, коллагеновые тяжи которой вплетаются в гиалиновый хрящ, покрывающий верхнюю и нижнюю поверхности позвонка. Несколько ниже суставной поверхности тела позвонка залегает пластинка активного метафизарного хряща, что подтверждает продолжающийся рост животных. Тело позвонка представлено губчатой костной тканью с редкими трабекулами, пространство между которыми заполнено желтым костным мозгом. В отдельных местах, ближе к суставным хрящам и редуцированным суставным отросткам, ячейки между трабекулами заполнены красным костным мозгом.

На момент начала лечения гистологическая картина позвонков соответствовала первой стадии артрита. Вокруг позвонков в подфасциальном пространстве наблюдалась обильная лимфо-лейкоцитарная инфильтрация, муфтой охватывающая также и межпозвоночные диски (рисунок 2). Наблюдалось изменение в строении суставного хряща и межпозвоночных дисков: выраженная деформация пульпозного ядра и фиброзного кольца, проникновение воспалительного инфильтрата в волокнистую хрящевую

ткань, дезорганизация хряща и костной ткани. Через три месяца состояние кости в отсутствие лечения соответствовало артриту третьей стадии. Появились эрозии как в области суставного хряща, так и в костной ткани тела позвонка со стороны покровной пластинки. В межпозвоночных дисках встречались участки некроза. Желтый костный мозг изобиловал лимфоидными компонентами, возникшими либо как адаптивная активация лимфопоеза, либо как распространяющаяся лимфоидная инфильтрация. Применение различных схем лечения существенно затормозило развитие болезни.

В группе с применением тоцилизумаба, как и во всех других группах, сохранялась незначительная лимфоидная инфильтрация в подфасциальном пространстве и в мягких тканях, окружающих позвонки. Признаков эрозии костной ткани не наблюдается, желтый костный мозг без изменений (рисунок 3). Заметны дистрофические изменения в хондроцитах пульпозного ядра и гиалинового хряща в месте соединения позвонка с диском. При инъекциях олигонуклеотида, блокирующего синтез ИЛ-6, принципиальных отличий от предыдущей группы выявлено не было, лишь объем инфильтрации был несколько больше и в костном мозге обнаруживались незначительные очаги лимфопоеза. Позвонки крыс из группы, получавшей блокатор ИЛ-6 методом электрофореза, характеризовались сохранностью межпозвоночных дисков и относительной стабильностью гиалинового хряща. Также сохранялась инфильтрация по периферии позвонков. Единично

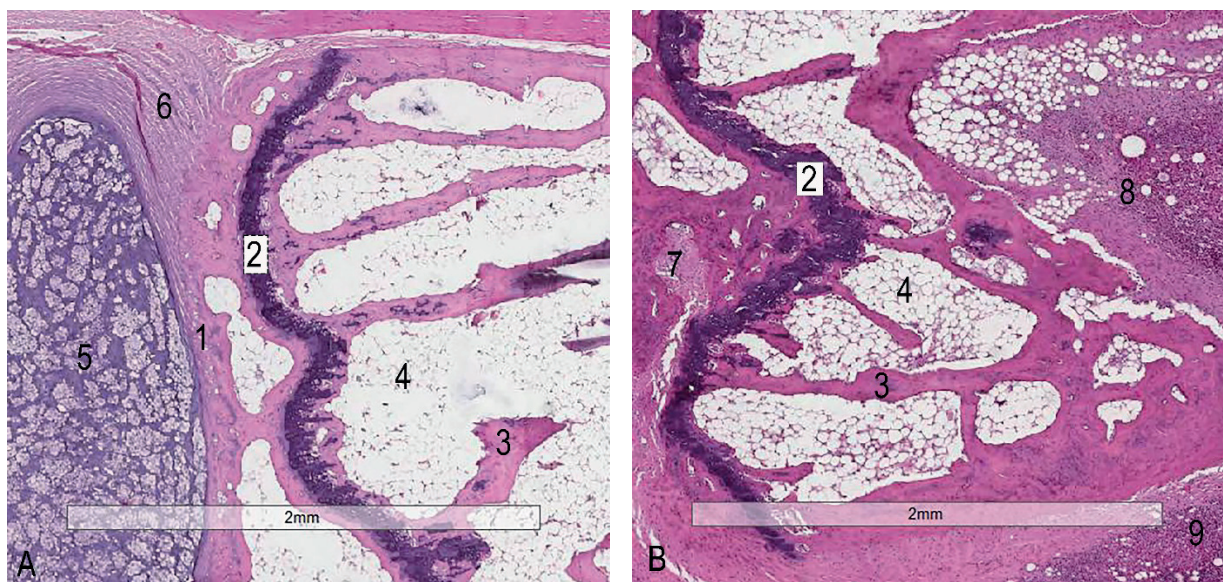


Рисунок 2. Хвостовой позвонок здоровой крысы (А) и крысы с моделью артрита на 3-й месяц болезни (В). Гематоксилин-эозин. Увеличение 2х.

1 – гиалиновый суставной хрящ, 2 – метафизарный хрящ, 3 – костная балка, 4 – желтый костный мозг, 5 – пульпозное ядро межпозвоночного диска, 6 – фиброзное кольцо межпозвоночного диска, 7 – эрозия костной ткани, 8 – лимфоидная инфильтрация костномозгового промежутка, 9 – лимфоидная инфильтрация вокруг позвонка.

Figure 2. Tail vertebra of a healthy rat (a) and of a rat with an arthritis model in the 3rd month of the disease (c). Hematoxylin-Eozin. 2x.

1 - hyaline joint cartilage, 2 - metaphyseal cartilage, 3 - bone trabecula, 4 - yellow bone marrow, 5 – nucleus pulposus of the intervertebral disc, 6 - fibrous ring of the intervertebral disc, 7 - bone erosion, 8 - lymphoid infiltration in bone marrow, 9 - lymphoid infiltration around the vertebra.

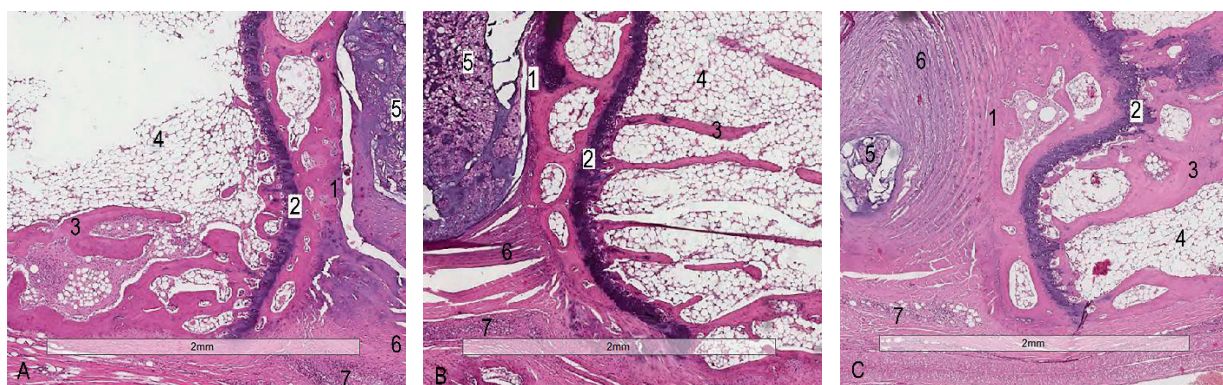


Рисунок 3. Хвостовой позвонок крысы, получавшей лечение тоцилизумабом (А), антисмысловым олигонуклеотидом против интерлейкина 6 (В) и комбинацией двух олигонуклеотидов (С). Гематоксилин-эозин. Увеличение 2х.

1 – гиалиновый суставной хрящ, 2 – метафизарный хрящ, 3 – костная балка, 4 – желтый костный мозг, 5 – пульпозное ядро межпозвоночного диска, 6 – фиброзное кольцо межпозвоночного диска, 7 – лимфоидная инфильтрация вокруг позвонка.

Figure 3. A tail vertebra of a rat treated with tocilizumab (a), an antisense oligonucleotide against interleukin 6 (c), and a combination of two oligonucleotides (C). Hematoxylin-Eozin. 2x.

1 - hyaline articular cartilage, 2 - metaphyseal cartilage, 3 - bone trabecula, 4 - yellow bone marrow, 5 – nucleus pulposus of the intervertebral disc, 6 - fibrous ring of the intervertebral disc, 7 - lymphoid infiltration around the vertebra.

встречались фрагменты красного костного мозга в пространствах между костными трабекулами. Аналогичное состояние костной ткани обнаруживалось у всех крыс, получавших блокатор ФНОα методом электрофореза. Состояние хрящевой ткани и объем инфильтрата мало отличались от группы с блокатором ИЛ-6. Инъекции комбинации олигонуклеотидов, как и электрофорез с ними, также приостановили процесс резорбции кости, сохранив при этом некоторое количество инфильтрата по периферии позвонка. В единичных случаях наблюдались при-

знаки эрозии костной ткани и разрастание красного костного мозга.

Экспрессия матриксных металлопротеиназ 1 и 3 в клетках хрящей и инфильтрата отражала активность перестройки костной и хрящевой ткани поврежденных позвонков. Экспрессия ММП-3 хондроцитами глубоких слоев метафизарной пластинки была слабо выражена во всех группах включая здоровых животных (таблица 1). В остеокластах во всех экспериментальных группах активность ММП-3 была выше нормы, за исключением двух

Степень экспрессии ММП и ФНОα в тканях позвонков
при коррекции модели ревматоидного артрита (Me [Q1; Q3], n=3)

Table 1

MMP and TNFα expression degrees in the vertebral tissues in the rheumatoid arthritis model (Me [Q1; Q3], n = 3)

Группа	8	1	2	3	4	5	6	9
ММП3								
хондроциты метафизарной пластинки	1[1;1]	2[1;2]	1[1;1]	1[1;1]	2[1;2]	1[1;1]	1[1;2]	1[1;1]
остеокл субхонд-ральные	1[1;1]	3[2;3]	2[2;2]	1[1;2]	2[1;2]	2[2;2]	1[1;1]	1[1;1]
хондроциты межпозвоночных дисков	0[0;1]	3[2;3]	3[2;3]	2[2;22]	3[3;3]	2[2;2]	2[2;2]	1[0;1] #0,05
инфильтрат ККМ	0	3[2;3] *0,04	3[2;3] *0,04	0	0 #0,05	3[2;3] *0,04	2[2;2] *0,04	0 #0,05
инфильтрат субфасциальный	0	146[143;156] *0,05	136[124;138] *0,05	24[18;29]	37[36;43] *0,05	126[118;128] *0,05	29[26;39] *0,05	23[22;23] *0,05
ММП1								
хондроциты метафизарной пластинки	1[1;1]	1[1;2]	1[1;1]	1[1;1]	2[2;2]	1[1;1]	1[1;1]	1[1;1]
остеокл субхондральные	1[1;1]	2[2;3]	2[2;2]	2[2;2]	2[2;3]	2[2;2]	2[2;2]	1[1;1] #0,05
хондроциты межпозвоночных дисков	1[1;0]	2[1;2]	0	1[1;1]	2[2;2]	0	1[1;1]	1[1;1]
инфильтрат ККМ	0	2[2;3] *0,05	2[2;2] *0,04	2[2;2] *0,04	2[2;2] *0,04	2[2;2] *0,04	2[2;2] *0,04	1[1;1] #0,05
инфильтрат субфасциальный	0	30[20;30] *0,05	29[26;35] *0,05	25[23;28] *0,05	109[80;112] *0,05	18[15;18] *0,05	42[41;70] *0,05	25[22;78] 0,05
ФНОα								
хондроциты метафизарной пластинки	0	1[1;2]	1[0;1]	1[1;1]	0	0	0	1[1;1]
остеокл субхондральные	1[1;1]	1[1;1]	2[1;2]	2[2;2]	1[0;1]	3[2;3]	3[3;3] *0,05	2[2;2]
хондроциты межпозвоночных дисков	0	1[1;2]	1[1;1]	2[1;2]	1[1;1]	1[1;1]	1[1;1]	1[1;1]
инфильтрат ККМ	0	2[2;2] *0,04	1[1;1] *0,04	1[1;1] *0,04	1[1;1] *0,04	2[2;2] *0,05	2[2;2] *0,04	1[1;1] *0,04
инфильтрат субфасциальный	0	27[22;30] *0,05	19[15;26] *0,05	10[6;10] *0,05	24[18;26] *0,05	21[18;22] *0,05	16[13;25] *0,05	53[41;56] *0,05

Примечание: * - уровень статистической значимости различий при сравнении с группой здоровых животных (группа 8)

- уровень статистической значимости различий при сравнении с группой животных с моделью артрита без лечения (группа 1)

Note: # - the level of statistical significance of differences when compared with a group of animals with an arthritis model without treatment (group 1)

* - the level of statistical significance of differences when compared with a group of healthy animals (group 8)

групп с применением тоцилизумаба и электрофоретическим введением комбинации олигонуклеотидов. Аналогичной была экспрессия ММП-3 в хондроцитах межпозвоночных дисков. Наиболее выраженной оказалась разница в количестве экспрессирующих ММП-3 лейкоцитах костного мозга и окружающего инфильтрата. В группе без лечения среднее число позитивно окрашенных клеток на поле зрения составило 47,6, близкие результаты оказались в группах с электрофоретическим введением анти-ИЛ-6-олигонуклеотида и инъекциями комбинации олигонуклеотидов. Наименьшее число позитивных

на ММП-3 клеток было выявлено в группах с применением тоцилизумаба и электрофорезом с комбинацией АСО.

Экспрессия ММП-1 имела схожий характер в метафизарном хряще и остеокластах. Хондроциты межпозвоночных дисков практически не экспрессировали ее. Лейкоциты костного мозга оказались позитивными на ММП-1 во всех экспериментальных группах с наилучшим результатом в группе с электрофоретическим введением комбинации АСО. При этом в окружающем кость инфильтрате количество позитивных клеток оказалось достаточно высоким.

ФНО-а наиболее активно экспрессировали остеокласты экспериментальных групп, а также лейкоциты костного мозга и окружающего позвонки инфильтрата. Здесь наилучшие показатели оказались в группах с инъекциями тоцилизумаба и комбинации олигонуклеотидов.

Обсуждение. Скелетно-мышечные проявления РА не ограничиваются суставами. Заболевание обычно поражает мышечные и костные компартменты, в частности, развивается остеопороз и саркопения [3]. Нами был проведен анализ изменений костной ткани при моделировании артрита на органном, тканевом и молекулярном уровнях. Изменения в диаметрах хвостов на протяжении эксперимента указали на наличие воспаления в области моделирования артрита, а также на изменения в метаболизме костной ткани поврежденных позвонков в сторону торможения роста и ремоделирования кости в местах эрозий. Гистологически мы получили тому подтверждение, отметив наличие костных и хрящевых эрозий, изменения в межпозвоночных дисках, обильное воспаление как вокруг позвонка, так и в теле кости а также повышение экспрессии металлопротеиназ.

Воздействие воспаления на кость при ревматоидном артрите является исключительно разрушительным. Повышенная резорбция костной ткани, а также замедление процесса костеобразования приводят к эрозии и деминерализации [3]. Нормальное ремоделирование костной ткани зависит от равновесия в активности остеокластов и остеобластов. При РА клетками паннуса вырабатывается множество различных цитокинов, стимулирующих резорбцию кости посредством активации дифференцировки остеокластов, одновременно ингибируя созревания остеобластов и замедляя костеобразование [4].

Недавние исследования показали, что блокирование ИЛ-6 в терапевтических целях при РА приводит не только к приостановлению деструкции костной и хрящевой ткани, но также и к частичному ее восстановлению. Уровни ИЛ-6 в сыворотке крови до лечения ассоциировались с прогрессированием костной эрозии и репарации, что выявлялось с помощью магнитно-резонансной томографии и рентгенографии [5]. На животных такой эффект был подтвержден у трансгенных мышей: хроническая гиперэкспрессия ИЛ-6 индуцировала у них изменения в кортикальной и трабекулярной микроархитектуре кости и препятствовала нормальному развитию костной ткани. ИЛ-6 и его растворимый рецептор способны индуцировать экспрессию рецепторного активатора лиганда ядерного фактора-кВ (RANKL) фибробластоподобными синовиоцитами, что приводит к активации остеокластов и резорбции костной ткани. В недавних исследованиях было показано, что применение блокаторов ИЛ-6 ассоциировалось с увеличением маркера формирования костной ткани N-концевого пропептида проколлагена 1-го типа, повышением минерализации кости и снижением маркера резорбции кости C-концевого сшивающего тело пептида коллагена I типа [2].

В нашей работе блокирование синтеза ИЛ-6 путем введения в область повреждения антисмысловых олигонуклеотидов привело к прекращению развития эрозии костной ткани при моделировании ревматоидного артрита. Блокирование провоспалительных цитокинов приостановило остеокластогенез, во-первых, путем снижения синтеза активирующего его ИЛ-6, а во-вторых, вследствие снижения активации матриксных металлопротеиназ, посредством которых осуществляется резорбция экстрацеллюлярного матрикса кости и хрящей, что проявилось снижением их экспрессии в кости.

Экстрацеллюлярный матрикс представляет собой высокодинамическую межклеточную среду, тесно связанную с клеточным статусом. Процесс ремоделирования внеклеточного матрикса состоит из деградации и производства его элементов, которые регулируют различное клеточное поведение [6]. В области сустава ММП-1, 8 и 13 являются основными гидролазами, ответственными за расщепление тканевых компонентов, а ММП-9 может дополнительно разрушать фрагменты коллагена типа II с образованием иммунодоминантного эпитопа [7]. Сообщалось, что при РА компоненты неколлагенового матрикса суставов могут разрушаться из-за повышенного уровня ММП-2, 3 и 9 [8], а также из-за деградации агрекана и белка хрящевого олигомерного матрикса. ММП1 и 13, по-видимому, преобладают при РА из-за их способности ограничивать скорость деградации коллагена [1].

При РА продукция металлопротеиназ осуществляется несколькими типами клеток, такими как фибробластоподобные синовиоциты, остеокласты, эндотелиальные клетки, хондроциты и нейтрофилы. Синовиоциты могут экспрессировать почти все ММП, за исключением ММП-8 и ММП-20. Паннус обладает способностью проявлять инвазивные свойства за счет экспрессии ММП-1, ММП-3 или ММП-10 и может продуцировать ММП-2 и индуцировать ММП-9 для дальнейшего расщепления коллагена хрящевого типа II и коллагена I костного типа в аутоиммунодоминантный эпитоп, таким образом, поддерживает агрессивный фенотип прогрессирующего паннуса [1]. Остеокласты могут высвобождать ММП-3, 9, 10, 12, 14, вызывая разрушение кости [9]. Отмечено, что существует сильная корреляция между уровнями ММП-1, 3, 10 и деструкцией костей у больных РА [1].

В нашем исследовании нами было отмечено повышение экспрессии ММП-1 и 3 в остеокластах в субхондральной области позвонков. Их снижение отмечалось в группах с применением блокаторов ИЛ-6 и ФНОа. Это объясняется тем, что повышенная экспрессия ММП связана с участием цитокинов в воспалительном процессе при РА. Ранее было обнаружено, что ФНОа индуцирует экспрессию ММП-2, 3, 8 и 9 через каскадный сигнальный путь киназ [1]. Анализируя полученные нами данные, мы заметили некоторую зависимость между силой экспрессии ФНОа и ММП-3, которая лучше всего прослеживалась в числе позитивных клеток в лим-

фоидном инфильтрате. Данная зависимость хоть и не является очевидной, однако проведение корреляционного анализа выявило статистически значимую положительную связь между силой экспрессии этих двух показателей ($r=0.4676$ при $p \leq 0,05$).

Выводы. Основываясь на данных, полученных при изучении хвостовых позвонков крыс с моделью РА, мы пришли к заключению, что применение антисмысловых олигонуклеотидов замедляет развитие воспаления, а также препятствует резорбции костной ткани в поврежденных костях. Наиболее эффективны в этом оказались инъекции АСО, блокирующего ИЛ-6. Комбинация двух АСО показала себя наиболее эффективной в снижении активности матриксных металлопротеиназ, реорганизующих внеклеточный матрикс кости при РА, а также снижение синтеза ФНО α . Электрофоретический способ введения препарата не только менее инвазивен, но и сам по себе улучшает гемодинамику в области повреждения и снижает воспаление.

Таким образом, можно заключить, что применение антисмысловых олигонуклеотидов для коррекции модели ревматоидного артрита является сопоставимым по эффекту со стандартной терапией, останавливая резорбцию кости путем снижения активности остеокластов и продукции ими матриксных металлопротеиназ.

Прозрачность исследования. Работа проводится при финансовой поддержке Российского научного фонда (соглашение №23-25-10056 от 20.04.2023 г.). Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bian Y, Xiang Z, Wang Y, et al. Immunomodulatory roles of metalloproteinases in rheumatoid arthritis. *Frontiers in Pharmacology*. 2023; 14: 1285455. DOI: 10.3389/fphar.2023.1285455
2. Jarlborg M, Gabay C. Systemic effects of IL-6 blockade in rheumatoid arthritis beyond the joints. *Cytokine*. 2022; 149: 155742. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155742
3. Shim JH, Stavre Z, Gravalles EM. Bone Loss in Rheumatoid Arthritis: Basic Mechanisms and Clinical Implications. *Calcified Tissue International*. 2018; 102 (5): 533-546. DOI: 10.1007/s00223-017-0373-1
4. Messina OD, Vidal M, Adami G, et al. Chronic arthritis and bone structure: focus on rheumatoid arthritis update. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2023; 35 (7): 1405-1416. DOI: 10.1007/s40520-023-02432-9
5. Takeuchi T, Yoshida H, Tanaka S. Role of interleukin-6 in bone destruction and bone repair in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 2021; 20 (9): 102884. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102884
6. Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*. 2014; 15: 786–801. DOI: 10.1038/nrm3904
7. Van den Steen PE, Proost P, Brand DD, et al. Generation of glycosylated remnant epitopes from human collagen type II by gelatinase B. *Biochemistry*. 2004; 43: 10809–10816. DOI: 10.1021/bi0493665
8. Burrage PS, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Frontier in Bioscience*. 2006; 11: 529–543. DOI: 10.2741/1817
9. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *International Journal of Molecular Science*. 2020; 21: 9739. DOI: 10.3390/ijms21249739

КАФЕДРА ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ПРИВОЛЖСКОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА – ИСТОРИЧЕСКАЯ КУЗНИЦА НАУЧНЫХ КАДРОВ – ОРГАНИЗАТОРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ (К 125-летию со дня рождения СОФИИ ИЗРАИЛЕВНЫ СКУНДИНОЙ)

ГУРВИЧ НАДЕЖДА ИЛЬИНИЧНА, SPIN-код: 9917-2362, Author ID: 658791; канд. мед. наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Россия 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, тел.: (831) 422-12-50. E-mail: nade888@yandex.ru

КОПТЕВА ЛАРИСА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-5934-1892, SPIN-код: 7179-4616, Author ID: 350486, канд. мед. наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Россия 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, тел.: (831) 422-12-50. E-mail: lara.kopteva@yandex.ru

ПЕРЕВЕЗЕНЦЕВ ЕГОР АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-8537-6482 SPIN-код: 4830-7230, Author ID: 661243, Scopus Author ID: 25932314100, канд. мед. наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Россия 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, тел.: (831) 422-12-50. E-mail: peregai@yandex.ru

КАФИДОВА ТАТЬЯНА ИГОРЕВНА, ORCID ID: 0009-0007-1274-708X; студентка 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Россия 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, тел.: (831) 422-12-50. E-mail: kafidova.22@mail.ru

ПОСТНИКОВА АННА ДМИТРИЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-8264-8895, SPIN-код: 5195-9230, Author ID: 1045393, Scopus Author ID: 57209198064, ординатор 2-го года по специальности «Терапия», ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Россия 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, тел.: (831) 422-12-50. E-mail: annapostnikova98@mail.ru

БАРАНОВ АНДРЕЙ ДМИТРИЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-26767915; студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Россия 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, тел.: (831) 422-12-50. E-mail: andrey.baranovv1@mail.ru

Реферат. Введение. Кафедра общественного здоровья и здравоохранения Приволжского исследовательского медицинского университета имеет богатую историю и традиции, уходящие корнями в 30-е годы XX века. Основными направлениями научно-педагогической и практической деятельности кафедры всегда являлись подготовка квалифицированных научных кадров, грамотных администраторов и организаторов здравоохранения для лечебно-профилактических учреждений и органов управления здравоохранением. **Цель.** Проанализировать деятельность кафедры общественного здоровья и здравоохранения Приволжского исследовательского медицинского университета и показать ее развитие в историческом контексте. **Материалы и методы исследования.** Проанализированы и обобщены исторические данные на основании нормативно-правовых актов Приволжского исследовательского медицинского университета, учебно-методических пособий и научных изданий кафедры, а также биографий и результатов научной и педагогической деятельности сотрудников кафедры. **Результаты и их обсуждение.** Кафедра общественного здоровья и здравоохранения была основана в 1931 году. Ее основателем и первым заведующим была доктор медицинских наук, профессор София Израилевна Скундина (заведующий кафедрой «Социальной гигиены и организации здравоохранения» с 1931 по 1951 года). На протяжении всей истории становления кафедры общественного здоровья и здравоохранения научные изыскания формировались под воздействием наиболее острых задач здравоохранения. Профессора, доценты и ассистенты кафедры внесли большой вклад в развитие научной деятельности вуза, и принимали активное участие в структурной перестройке здравоохранения Нижнего Новгорода и области. В настоящее время на кафедре постоянно проводится совершенствование учебно-методической работы, внедряются дистанционные образовательные технологии, разрабатываются новые дополнительные дисциплины и программы последипломного образования. **Выводы.** Длительный период становления науки на кафедре заложили фундамент для разработки ряда современных научных направлений. Их дальнейшее развитие, систематизация и обобщение позволили организовать полноценную, постоянно растущую и расширяющуюся научную школу, потенциал которой позволяет оставаться на непрерывно обновляющейся волне проблем государства в целом, и здравоохранения в частности.

Ключевые слова: кафедра общественного здоровья и здравоохранения, организация здравоохранения, социальная медицина, научная школа, Нижегородская государственная медицинская академия, Горьковский медицинский институт имени С.М. Кирова, Нижегородский медицинский институт.

Для ссылки: Гурвич Н.И., Коптева Л.Н., Перевезенцев Е.А., [и др.]. Кафедра общественного здоровья и здравоохранения Приволжского исследовательского медицинского университета – историческая кузница научных кадров – организаторов здравоохранения (к 125-летию со дня рождения Софии Израилевны Скундиной) // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 6. – С. 154–159. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).154-159.

DEPARTMENT OF PUBLIC HEALTH AND HEALTHCARE OF THE PRIVOLZHISKY RESEARCH MEDICAL UNIVERSITY: A HISTORICAL FORGE OF RESEARCH PERSONNEL - HEALTHCARE PROFESSIONALS (On the occasion of the 125th anniversary of the birth of SOPHIA I. SKUNDINA)

GURVICH NADEZHDA I., SPIN: 9917-2362, Author ID: 658791; Cand. sc. med, Associate Professor, Department of Social Medicine and Organization, Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, 603005 Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: nade888@yandex.ru

KOPEVA LARISA N., ORCID ID: 0000-0002-5934-1892, SPIN: 7179-4616, Author ID: 350486; Cand. sc. med., Associate Professor, Department of Social Medicine and Organization, Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, 603005 Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: lara.kopteva@yandex.ru

PEREVEZENTSEV EGOR A., ORCID: 0000-0002-8537-6482, SPIN: 4830-7230, Author ID: 661243, Scopus Author ID: 25932314100, Cand. sc. med, Associate Professor, Department of Social Medicine and Organization, Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, 603005 Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: peregal@yandex.ru

KAFIDOVA TATYANA I., ORCID ID: 0009-0007-1274-708X; 5th-year student, Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, 603005 Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: kafidova.22@mail.ru

POSTNIKOVA ANNA D., ORCID ID: 0000-0001-8264-8895, SPIN: 5195-9230, Author ID: 1045393, Scopus Author ID: 57209198064; 2nd-year resident in Therapy, Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, 603005 Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: annapostnikova98@mail.ru

BARANOV ANDREY D., ORCID ID: 0000-0003-26767915; 5th-year student, Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, 603005 Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: andrey.baranov1@mail.ru

Abstracts. Introduction. Department of Public Health and Healthcare of the Privolzhsky Research Medical University has a rich history and traditions dating back to the 1930s. The main areas of scientific, educational and practical activities of the department has always been the training of qualified researchers, competent administrators, and healthcare professionals for medical institutions and healthcare authorities. **The aim** of our study was to analyze the activities of the Department of Public Health and Healthcare of the Privolzhsky Research Medical University and show its development in historical context. **Materials and Methods.** Historical data was analyzed and summarized based on the regulatory and legal acts of the Privolzhsky Research Medical University, educational and scientific publications of the department, as well as biographies and research and pedagogical performance of the employees of the department. **Results and Discussion.** Department of Public Health and Healthcare was founded in 1931. Its founder and first head was Doctor of Medical Sciences, Professor Sophia I. Skundina (Head of the Department of Social Hygiene and Healthcare Organization in 1931-1951). Throughout the history of the Department of Public Health and Healthcare, scientific research was influenced by the most pressing health problems. Professors, associate professors and assistant professors of the department made a great contribution to the development of the research activities of the university and took an active part in the healthcare restructuring in Nizhny Novgorod and the region. Currently, the department is constantly improving its educational and methodological activities, introducing distance learning technologies and developing new additional subjects and postgraduate education programs. **Conclusions.** The long development of science at the department laid the foundation for the development of some modern scientific areas. Their further development, systematization and generalization made it possible to organize a full-fledged, constantly growing and expanding scientific school, the potential of which allows us to remain on the continuously updated wave of problems of the state in general, and healthcare in particular.

Keywords: Department of Public Health and Healthcare, Healthcare Organization, Social Medicine, scientific school, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Gorky Medical Institute named after S.M. Kirov, Nizhny Novgorod Medical Institute

For reference: Gurvich NI, Kopteva LN, Perevezentsev EA, et al. Department of Public Health and Healthcare of the Privolzhsky Research Medical University: A historical forge of research personnel – healthcare professionals (on the occasion of the 125th anniversary of the birth of Sophia I. Skundina). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (6): 154-159. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).154-159.

В процессе образования обучающихся Приволжского исследовательского медицинского университета – ПИМУ (бывшее название: Нижегородская государственная медицинская академия – НГМА, Горьковский медицинский институт – ГМИ им. С.М. Кирова, Нижегородский медицинский институт – НМИ) значительная роль отведена дисциплине «Общественное здоровье и здравоохранение».

Первое название профильной кафедры, созданной в Нижегородском медицинском институте в 1931 году – кафедра «Социальной гигиены и организации здравоохранения». Ее основателем и первым заведующим на протяжении 20 лет (1931-1951)

была доктор медицинских наук, профессор София Израилевна Скундина. С.И. Скундина родилась в 1898 году в городе Рославль Смоленской губернии, окончила медицинский факультет Саратовского университета в 1922 году. С мая 1925 года по сентябрь 1932 работала в Нижегородском губздравотделе: вначале возглавляла санподотдел, затем – секцию профболезней, была заведующей губпрофполикликой и губпрофдиспансером. Была организатором и первым директором Нижегородского краевого института профессиональных заболеваний в 1929-1932 годах. В 1931 году София Израилевна стала инициатором создания и первым руководителем кафедры социальной гигиены и организации здра-

воохранения НМИ, в 1935 году защитила кандидатскую диссертацию, в том же году получила звание профессора. В 1945 году защитила докторскую диссертацию. Скундина С.И. наряду с научно-педагогической деятельностью активно занималась административной работой, в 1940-1943 гг. будучи в должности заместителя председателя Горьковского Облсполкома, координировала работу военных госпиталей города и области [1].

Проводимая в СССР индустриализация, создание нового социалистического общества требовали от преподавания дисциплины «Общественное здоровье и здравоохранение» (раннее название «Социальная гигиена») формирования мировоззрения студентов, умения правильно анализировать историческое развитие медицины, навыков давать комплексную оценку состояния здоровья населения и организации здравоохранения [2].

Стратегическими направлениями научно-педагогической деятельности кафедры всегда являлись подготовка квалифицированных научных кадров для самой кафедры и профильных кафедр университета, других высших учебных заведений и научно-исследовательских институтов города и регионов России, а также грамотных администраторов и организаторов для лечебно-профилактических учреждений города и села, для органов управления здравоохранением, и, конечно же, международное сотрудничество.

Коллектив кафедры в довоенные и послевоенные годы был достаточно малочисленный (заведующий кафедрой С.И. Скундина, ассистент З.Я. Глезерова и лаборант Е.В. Наживина, врач-статистик – Ф.Я. Шабалин, доцент Н.К. Колебашина, кандидат медицинских наук В.И. Дмитриева, доцент Е.И. Шейнова). В 1946 г. профессором Л.Б. Грановским был открыт курс истории медицины, существенно дополнивший круг научных интересов кафедры.

В довоенные и первые послевоенные годы научные изыскания в сфере социальной гигиены и организации здравоохранения формировались под воздействием наиболее острых задач здравоохранения того времени. Кафедра работала над следующими научными проблемами: «Санитарное состояние Горьковской области и ее демографические показатели», «Временная нетрудоспособность и травматизм среди рабочих ведущих отраслей промышленности г. Горького», «Организация больницы помощи», «Заболеваемость и меры борьбы с ней среди населения г. Горького и области», «Охрана здоровья детей, и борьба за снижение детской заболеваемости и смертности» и другие. Итогом деятельности кафедры стали сборники научных трудов: «Краевая история медицины», «Социальная профилактика социально значимых заболеваний», «Социально-гигиенические аспекты заболеваемости хроническими болезнями легких», «Теоретические вопросы социальной гигиены и организации здравоохранения», «Санитарное состояние населения Горьковской области и его демографические проблемы», «Организация больницы помощи и ее нормативы», «Организационная форма в деятельности больнично-поликлинических

учреждений», «История развития здравоохранения в г. Горьком и области», «Пути совершенствования качества медицинского обслуживания населения области» [3].

Во второй половине XX столетия коллектив кафедры был уже достаточно многочисленный, в котором трудились профессора: И.И. Введенская, Н.К. Гусева, И.И. Пуртов, доктор экономических наук Э.Н. Кулагина, А.Ф. Ефремов (заведующий кафедрой в 1960 – 1978 гг.), А.Д. Степанов (заведующий кафедрой в 1978 – 1982 гг.), С.Е. Квасов (заведующий кафедрой в 1984 – 1994 гг.), кандидат медицинских наук М.Ш. Иксанов (заведующий кафедрой в 1982 – 1984 гг.), ассистенты и старшие преподаватели: кандидат медицинских наук В.А. Ярыгина, Е.П. Галицкая, кандидат медицинских наук доцент Ю.А. Тамарин, В.А. Симонов, Л.Ф. Кобзева, И.Ю. Семенова, Л.Н. Коптева, Д.А. Изуткин, А.А. Бусыгин. Под научным руководством С.Е. Квасова защищены 5 кандидатских диссертаций, опубликовано более 100 научных работ. Итогом успешной работы коллектива также были монографии: А.Д. Степанова «Норма, болезнь и вопросы здравоохранения»; С.Е. Квасова, Ю.А. Тамарина и М.Ш. Иксанова «Организация диспансеризации населения», «Диспансеризация рабочих промышленных предприятий», «Образ жизни и здоровье студентов», «Проблемы управления здоровьем».

Начиная со второй половины 70-х годов, особое внимание уделялось приближению практических занятий со студентами к реальным условиям работы будущих врачей (занятия на базах райздоровтдела, медико-санитарной части, участковой больницы, санитарно-эпидемиологической станции и др.). Совместная работа кафедры с органами практического здравоохранения выражалась в организации тематических семинаров, лекций для главных врачей города и районов области, в оказании консультативной помощи врачам, ведущим научные исследования, в проведении санитарно-просветительной работы в Школах здоровья, на заводах, в вузах и т.д.

Каждый сотрудник кафедры безусловно был исключительным, но нельзя не упомянуть преподавательские заслуги доцента Ю.А. Тамарина, который буквально завораживал студентов своим интересом к предмету, эрудицией и юмором. До сих пор в «ВКонтакте» существует «Клуб памяти Ю.А. Тамарина», как легендарного преподавателя и уникального историка здравоохранения, о чем упоминается в «Википедии».

На рубеже столетий в 1989 году в рамках факультета усовершенствования врачей ГМИ появилась самостоятельная последипломная кафедра «Общественное здоровье и здравоохранение» факультета повышения квалификации врачей (ФПКВ), которой в 1990-2002 гг. руководила профессор, заслуженный врач Российской Федерации И.И. Введенская, с 2002 по 2021 гг. – профессор Ю.Н. Филиппов, в прошлом проректор по последипломному образованию НГМА. С 2021 по 2023 гг. кафедру возглавлял доктор медицинских наук Н.Н. Карякин, ректор ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава РФ. Тема его докторской диссертации – «Научное обоснование повышения

эффективности управления медицинской помощью в условиях разграничения полномочий между уровнями власти» (2014) [4]. В 2023 году коллективом авторов ПИМУ под общей редакцией ректора, доктора медицинских наук Н.Н. Карякина был издан учебник в 2-х томах «Организация здравоохранения и общественное здоровье», предназначенный для ординаторов, организаторов здравоохранения, врачей и широкого круга читателей [5].

Отличительной особенностью образовательной деятельности кафедры является тесная связь программ подготовки специалистов с потребностями практического здравоохранения. Отвечая на вызовы современности, сотрудники кафедры явились инициаторами разработки и внедрения в практику последипломного обучения дистанционных образовательных технологий и электронного обучения, которые в настоящее время с большой эффективностью используются на факультете дополнительного профессионального образования ПИМУ.

Среднее количество обучающихся на кафедре – организаторов здравоохранения и врачей-специалистов составляет около 700 человек в год, специалистов со средним медицинским образованием – около 1500. Реализуется более 40 циклов дополнительного профессионального образования.

География слушателей весьма обширна, на кафедре проходят обучение специалисты из Приволжского федерального округа, Центрального, Северо-Западного, Южного, Уральского, Сибирского, Дальневосточного федеральных округов.

Кафедра проводит большую методическую работу. Ее сотрудники являются экспертами рабочей группы методического центра аккредитации специалистов Минздрава России по формированию единой базы контрольно-измерительных материалов для первичной специализированной аккредитации специалистов в области организации здравоохранения и общественного здоровья.

В сфере научных интересов кафедры – экономические методы управления здравоохранением, организация стационарной и скорой помощи населению, проблемы геронтологии. Тема научно-исследовательской работы кафедры: «Разработка и внедрение перспективных организационных, правовых и экономических технологий общественного здоровья и здравоохранения» реализуется с активным привлечением всех участников последипломных образовательных программ.

В 2023 году по решению ректора ПИМУ, профессора Н.Н. Карякина, произошло успешное слияние деятельности обеих кафедр.

На протяжении всего времени своей деятельности кафедра принимала активное участие в структурной перестройке здравоохранения города Нижнего Новгорода, проводилось совершенствование структуры амбулаторно-поликлинической службы, специализированной помощи больным, службы скорой медицинской помощи, осуществлялась разработка пакета предложений по оптимизации медицинского обслуживания населения районов Нижегородской области в новых экономических условиях (1998), разработка Территориальной про-

граммы государственных гарантий по обеспечению граждан области бесплатной медицинской помощью (1999), программы «Нижегородский край – XXI век», участвовала в «Гражданской ассамблее» (2004) и т.д.

В новом тысячелетии в программу обучения студентов помимо профильной дисциплины «Общественное здоровье, организация и экономика здравоохранения», были включены новые: экономика, экономическая теория, правоведение, педагогика, организационные аспекты деятельности участкового врача (врача общей практики), участкового педиатра.

В настоящее время кафедра является организатором ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Медицина и право в современных условиях». Становление курса экономической теории и экономики здравоохранения неразрывно связано с именем известного ученого экономиста, доктора экономических наук, профессора Э.Н. Кулагиной. Основы курса «Общественное здоровье, организация и экономика здравоохранения» на английском языке для студентов, обучающихся на факультете международных отношений, были заложены доктором медицинских наук, профессором М.А. Поздняковой, доцентом Л.Н. Коптевой и доцентом Н.И. Гурвич. Иностранцы студенты также вовлечены в научно-исследовательскую работу кафедры, ежегодно выполняя групповые и индивидуальные проекты по общественному здоровью и организации здравоохранения в своих странах.

С 1994 по 2019 год руководителем кафедры был доктор медицинских наук, профессор И.А. Камаев, прославивший кафедру огромным количеством своих научных последователей, работающих в настоящее время в различных сферах практического и теоретического здравоохранения: в администрации Нижегородского здравоохранения, главными врачами ведущих медицинских учреждений, заведующими кафедр и проректорами нынешнего ПИМУ.

К числу заслуг профессора И.А. Камаева, прежде всего, принадлежит его активное взаимодействие с учреждениями практического звена здравоохранения. Результатом его руководства стало выполнение свыше 30 инициативных (поисковых) тем научно-исследовательских работ, в том числе «Методологические и научно-практические аспекты восстановления, сохранения и укрепления здоровья детей, подростков, работающей молодежи», «Медико-социальные проблемы репродуктивного здоровья девушек-подростков, студенток и работающих женщин», «Медико-социальные и организационные проблемы формирования здоровья работников здравоохранения городской и сельской местности» [6]. Профессор И.А. Камаев – автор и соавтор свыше 150 научных работ. За период его руководства кафедрой было защищено 40 кандидатских и 10 докторских диссертаций. Им лично составлен и до сих пор актуален в преподавании курс лекций по «Социальной педиатрии».

В период с 1994 года под эгидой кафедры были изданы: ежегодный сборник научно-практических работ «Актуальные проблемы охраны здоровья и

организации медицинской помощи населению», монографии и учебно-методические пособия: «Часто болеющие дети», «Детская инвалидность: проблемы и пути решения», «История высшего медицинского образования в России», «Вопросы управления качеством медицинской помощи населению», «Новые технологии в профилактической медицине». «Медико-социальная экспертиза: законодательные и научно-практические вопросы», «Медико-социальные аспекты и организация медицинской помощи подросткам-школьникам, проживающим в условиях районного центра», «Здоровье и образ жизни школьников, студентов и призывной молодежи: состояние, проблемы и пути решения», «Совершенствование организации сестринского дела в лечении и реабилитации больных с нарушениями мозгового кровообращения», «Медико-социальная и экспертная оценка дорожно-транспортного травматизма в современных социально-экономических условиях» и др. Решению этих насущных в здравоохранении города проблем были посвящены диссертации целого ряда выпускников кафедры: доктора медицинских наук, профессора – С.А. Ананьин, М.А. Позднякова, Т.В. Поздеева, М.С. Гурьянов, кандидаты медицинских наук, доценты – Н.И. Гурвич, О.Л. Васильева, А.М. Абанин, Е.А. Перевезенцев, М.Н. Гриб и другие.

Научную и педагогическую деятельность по кафедре профессор И.А. Камаев успешно сочетал с административными должностями НГМА. Его активную жизненную позицию, ежедневный позитивный настрой, поддержку и участие никогда не забудут его многочисленные ученики и последователи, которым он показал путь в науку и ее безграничные возможности.

С 2014 г. в рамках дисциплины по выбору студенты получили возможность изучать курс «Основы телемедицины», который кропотливо был подготовлен доктором медицинских наук, профессором В.М. Левановым, пришедшим на кафедру с должности заместителя главного врача Областной клинической больницы имени Н.А. Семашко. Профессор опубликовал более 200 научных работ, две монографии и 14 учебно-методических пособий по кардиологии, неврологии и телемедицине, был лауреатом премии Н. Новгорода в номинации «Высшая школа». Кроме научных талантов, В.М. Леванов имел и ряд особых организаторских и педагогических подходов, в некоторых вопросах бывая настойчивым и требовательным, но при этом всегда оставаясь мягким и интеллигентным, интересным и добросердечным собеседником, о чем никогда не забудут его коллеги, ученики и студенты.

С 2015 г. кафедра проводила трудоемкую работу по модернизации учебных программ в соответствии с требованиями новых Федеральных государственных образовательных стандартов. В эти же годы началось активное внедрение дистанционных образовательных технологий, для чего все учебные материалы были переведены в электронную форму, подразделены на учебные модули, включающие видеолекции и др. [7].

С 2019 года активную работу кафедры продолжила профессор И.А. Переслегина, принявшая ее

руководство после безвременной кончины профессора И.А. Камаева. Профессор И.А. Переслегина, в прошлом министр здравоохранения Нижегородской области, человек с большим организаторским талантом и огромным опытом административной работы. Благодаря ей кафедра переехала с базы Областной клинической больницы им. Н.А. Семашко непосредственно в сердце Нижнего Новгорода, на улицу Алексеевскую. Кроме этого, как заместитель ректора по региональному сотрудничеству, с 2019 года И.А. Переслегина являлась руководителем рабочих групп проектного офиса ПИМУ по развитию регионального здравоохранения (по программе «Проектный офис по курации регионов» – Нижегородской, Владимирской областей и Чувашской республики) [8]. Переслегина И.А. активно взаимодействовала с профильными кафедрами столицы и крупных регионов России, что позволило сотрудникам кафедры под ее руководством создать новую научно-педагогическую базу современного уровня преподавания нашей дисциплины [9].

В 2022 году на заведование кафедрой пришла Т.Е. Романова, и уже в 2023 году произошло слияние студенческой кафедры социальной медицины и организации здравоохранения с профильной кафедрой факультета дополнительного профессионального образования. Коллектив и научные интересы кафедры существенно расширились, для студентов и преподавателей ежегодно проводится межвузовская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы организации здравоохранения», итогом которой является сборник научных статей с участием российских и зарубежных авторов.

Основными научными направлениями кафедры в настоящее время являются: основы управления здравоохранением на государственном уровне и на уровне отдельной медицинской организации; проектное управление; внутренний контроль качества и безопасности медицинской помощи, а также эпидемиологической безопасности медицинской деятельности; актуальные вопросы состояния здоровья и организации медицинской помощи различным контингентам населения; правовые аспекты и разрешительные процедуры в деятельности медицинской организации; качество и безопасность медицинской помощи; проблемы кадрового обеспечения и подготовки медицинских кадров; экономические проблемы здравоохранения; цифровые технологии в здравоохранении.

Резюмируя выше представленные научные пути и перспективы, нужно подчеркнуть, что в далекие и сложные годы становления науки на кафедре был заложен фундамент для разработки ряда современных научных направлений. Их дальнейшее развитие, систематизация и обобщение позволили к началу нынешнего столетия организовать полноценную, постоянно растущую и расширяющуюся научную школу, потенциал которой позволяет оставаться на непрерывно обновляющейся волне проблем государства в целом, и здравоохранения в частности.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут

полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шахов Б.Е., Буланов Г.А. Становление высшего медицинского образования в Нижнем Новгороде // Медицинский альманах – 2010. – № 1 (10). – С.37-47. [Shahov BE, Bulanov GA. Stanovlenie vysshego medicinskogo obrazovaniya v Nizhnem Novgorode [The formation of higher medical education in Nizhny Novgorod]. Medicinskij al'manah [Medical Almanac]. 2010; 1 (10): 37-47. (In Russ.)].
2. Клеменова И.А., Мордвинов А.А. Становление высшего медицинского образования в Нижнем Новгороде: к столетию Приволжского исследовательского медицинского университета // Медицинский альманах. – 2020. – №1 (62). – С.119-125. [Klemenova IA, Mordvinov AA. Stanovlenie vysshego medicinskogo obrazovaniya v Nizhnem Novgorode: k stoletiju Privolzhskogo issledovatel'skogo medicinskogo universiteta [The formation of higher medical education in NizhnyNovgorod: by the centenary of the Privolzhsky Research Medical University]. Medicinskij al'manah [Medical Almanac]. 2020; 1 (62): 119-125. (In Russ.)].
3. Стриковский Д.Х. К истории создания санитарной организации Нижнего Новгорода (г. Горького) // Гигиена и санитария. – 1988. – № 2. – С.46-49. [Strikovskij DH. K istorii sozdanija sanitarnoj organizacii Nizhnego Novgoroda (goroda Gor'kogo) [To the history of the creation of the sanitary organization of Nizhny Novgorod (Gorky)]. Gigiena i sanitariya [Hygiene and sanitation]. 1988; 2: 46-49. (In Russ.)].
4. Карякин Н.Н. Научное обоснование путей повышения эффективности управления медицинской помощью в условиях разграничения полномочий между уровнями власти: дис. ... доктора медицинских наук: 14.02.03 / Карякин Николай Николаевич; [Место защиты: Нац. науч.-исслед. ин-т обществ. здоровья РАМН]. – Москва, 2014. – 373 с. [Karyakin NN. Nauchnoye obosnovaniye putey povysheniya effektivnosti upravleniya meditsinskoy pomoshchi'yu v usloviyakh razgranicheniya polnomochiy mezhdru urovnyami vlasti: disertatsiya doktora meditsinskikh nauk [Scientific substantiation of ways to improve the efficiency of medical care management in the context of delineation of powers between levels of government: dissertation of a doctor of medical sciences]. Moskva: Natsional'nyu nauchno-issledovatel'skiy institut obshchestvennogo zdorov'ya RAMN [Moscow: National Research Institute of Public Health, Russian Academy of Medical Sciences]. 2014; 373 p. (In Russ.)].
5. Абросимова Е.Б., Алебашина Л.А., Гажва С.И. [и др.] Организация здравоохранения и общественное здоровье: Учебник: в 2 томах – Нижний Новгород: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2023. – 276 с. [Abrosimova EB, Alebashina LA, Gazhva SI, et al. Organizacija zdavoohraneniya i obshhestvennoe zdorov'e: uchebnik v dvuh tomah [Health Organization and Public Health: textbook in two volumes]. Nizhny Novgorod: Privolzhskij issledovatel'skij medicinskij universitet [Nizhny Novgorod: Volga Research Medical University]. 2023; 276 p. (In Russ.)].
6. Камаев И.А., [и др.]. Социально-психологические аспекты формирования здоровья медицинских работников – основного кадрового потенциала в реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2008. – № 4. – С.4–8 [Kamaev IA, et al. Social'no-psihologicheskie aspekty formirovaniya zdorov'ya medicinskih rabotnikov – osnovnogo kadrovogo potentsiala v realizacii prioritetnogo nacional'nogo proekta «Zdorov'e»] [Social and psychological aspects of the formation of health of medical workers - the main personnel potential in the implementation of the priority national project "Health"]. Obshhestvennoe zdorov'e i zdavoohranenie [Public health and public health]. 2008; 4: 4-8. (In Russ.)].
7. Переслегина И.А., Леванов В.М. Дистанционное обучение клиническим рекомендациям врачей, участвующих в оказании первичной медико-санитарной помощи // Инновации в образовании: Материалы XI Международной учебно-методической конференции, Краснодар, 24 марта 2021 года. Том Часть 1. – Краснодар: Кубанский государственный медицинский университет, 2021. – С.284-288. [Pereslegina IA, Levanov VM. Distancionnoe obuchenie klinicheskim rekomendacijam vrachej, uchastvujushhih v okazanii pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshhi [Distance learning on clinical recommendations of doctors involved in primary healthcare]. Krasnodar: Innovacii v obrazovanii, Materialy XI Mezhdunarodnoj uchebno-metodicheskoj konferencii, 24 marta 2021 goda, Kubanskij gosudarstvennyj medicinskij universitet [Krasnodar: Innovations in education: Materials of the XI International Educational and Methodological Conference, March 24, 2021, Kuban State Medical University]. 2021; 1: 284-288. (In Russ.)].
8. Карякин Н.Н., Переслегина И.А., Карпова С.С., Арсенина Ю.В. Анализ врачебных ресурсов во Владимирской области Российской Федерации // Медицинский альманах. – 2021. – № 4 (69). – С.82-89. [Karyakin NN, Pereslegina IA, Karpova SS, Arsenina JuV. Analiz vrachebnyh resursov vo Vladimirskoj oblasti Rossijskoj Federacii [Analysis of medical resources in the Vladimir region of the Russian Federation]. Medicinskij al'manah [Medical Almanac]. 2021; 4 (69): 82-89. (In Russ.)].
9. Переслегина И.А., Ананьин С.А., Леванов В.М., [и др.] Перечень медицинской учетной документации для использования на занятиях по общественному здоровью и здравоохранению, экономике здравоохранения. – Нижний Новгород: Приволжский исследовательский медицинский университет, 2021. – 144 с. [Pereslegina IA, Anan'in SA, Levanov VM, et al. Perechen' medicinskoj uchetnoj dokumentacii dlja ispol'zovaniya na zanjatijah po obshhestvennomu zdorov'ju i zdavoohraneniju, jekonomike zdavoohraneniya [List of medical records for use in classes on public health and health, health economics]. Nizhny Novgorod: Privolzhskij issledovatel'skij medicinskij universitet [Nizhny Novgorod: Volga Research Medical University]. 2021; 144 p. (In Russ.)].

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Том 17, выпуск 6, 2024

Научно-практический журнал

В авторской редакции

Обложка художника *С.Ф. Сафаровой*
Верстка *М.К. Кузиевой*

Формат 60×84¹/₈. Дата выхода 25.11.2024
Усл.печ.л. 19,4. Тираж 300 экз. Заказ 24-6

Цена договорная

Оригинал-макет изготовлен в редакции журнала ООО ММЦ «Современная клиническая медицина»,
420043, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Вишневского, 57-83
и напечатан в типографии Orange-K,
420015, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Галактионова, 14

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

Volume 17, issue 6, 2024

Scientific-practical journal

Edited by authors

Cover's designer – *C.F. Safarova*.
Page make-up – *M.K. Kuzieva*.

Format 60×84¹/₈. Release date 25.11.2024
Conventional printer's sheet 19,4. Circulation – 300 copies. Order 24-6

Free price

Original make-up page is made by Multiprofile Medical Centre «Contemporary clinical medicine» Ltd,
Tatarstan Republic, 420043 Kazan, Vishnevsky str., 57-83
and printed by the printing house Orange-K,
420015, Republic of Tatarstan, Kazan, Galaktionova str., 14

Журнал распространяется среди широкого круга практикующих врачей, научных работников, на специализированных конференциях и выставках в России, ближнем и дальнем зарубежье.

Электронная версия журнала, состав редакционной коллегии и редакционного совета, а также правила для авторов и рецензентов размещены в свободном доступе на сайтах:
www.vskmjournal.org, www.kazangmu.ru, e-library.ru, cyberleninka.ru,
twitter.com/vskmjournal

Глубокоуважаемый (-ая) коллега!
Рецензируемый журнал "**Вестник Современной Клинической Медицины**" издается с 2008 г.
на русском и английском языках.

Показатель журнала в рейтинге SCIENCE INDEX за 2021 год = 5,072

Журнал включен в **Перечень ВАК с 2012 года**. http://perechen.vak2.ed.gov.ru/edition_view/1068
Журнал включен в SCOPUS с апреля 2021 года. <https://www.elsevierscience.ru/products/scopus/>
[Список российских журналов, индексируемых в Scopus \(скачать в формате xls, обновлён - июнь 2021 г.\)](#)

Журнал представлен в НАУЧНОЙ ЭЛЕКТРОННОЙ БИБЛИОТЕКЕ (НЭБ) – головном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) и имеет импакт-фактор Российского индекса научного цитирования (ИФ РИНЦ):

Импакт-фактор РИНЦ (двухлетний) = 0,855 (по состоянию на 01.09.2024 г.)

Импакт-фактор РИНЦ (пятилетний) = 0,542 (по состоянию на 01.09.2020 г.)

http://elibrary.ru/title_profile.asp?id=27925

В журнале «**Вестник Современной Клинической Медицины**» публикуются научные обзоры, статьи проблемного и научно-практического характера по научному направлению:

31.00.00 Медицинские науки:

При тщательном соблюдении всех Правил для авторов – срок публикации 2 месяца.
ВАЖНО! – Предоставляйте статьи, оформленные согласно **ПРАВИЛАМ ДЛЯ АВТОРОВ**:
<http://vskmjournal.org/ru/pravila.html>

Редакция журнала проводит рецензирование статей.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ журнала – <http://www.vskmjournal.org>

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство – ПИ № ФС77-53842.

Журнал зарегистрирован в Centre International de l'ISSN: ISSN – **2071-0240 (Print)**;
ISSN – **2079-553X (On line)**

Журнал представлен в международных базах данных: **Ulrich's Periodical Directory (США)**, (Ulrich's, <http://ulrichsweb.com>), БД CABI. (Abstracts on Hygiene and Communicable Diseases (Online) CAB Abstracts (Commonwealth Agricultural Bureaux) Global Health), SCOPUS.

Журнал подготовлен для регистрации в Web of Science и PubMed.

Статьям присваивается DOI (*digital object identifier*) – цифровой идентификатор объекта. DOI принят в англоязычной научной среде для обмена данными между учёными.

DOI журнала (префикс): 10.20969/VSKM.

Полные тексты статей журнала размещены на сайте:

<http://vskmjournal.org/ru/vypuski-zhurnala.html>

Редакция благодарит постоянных авторов журнала «Вестник Современной Клинической Медицины» и приглашает авторов и рекламодателей к сотрудничеству!

Перечень одновременно направляемых в редакцию документов в электронном виде:

1. Статья, оформленная в текстовом редакторе Word строго по всем Правилам Журнала «**Вестник Современной Клинической Медицины**».

Все остальные документы, оформленные в соответствии с правилами журнала, могут быть представлены в виде сканированных копий или фото.

2. Направление от учреждения, в котором выполнена работа и/или

3. Сопроводительное письмо.

4. Экспертное заключение (при необходимости).

5. Квитанция об оплате.

6. Копию документа, подтверждающего статус очного аспиранта (при необходимости).

7. Справка о том, что статья проверена в системе Антиплагиат.

Редколлегия журнала.