

# Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал  
Том 18, № 6 (108) Ноябрь-Декабрь 2023 г.

## Редакционная коллегия

**Гл. редактор** - чл.-кор. РАН, акад. АН РБ, проф. В.М.Тимербулатов

**Заместители главного редактора:** проф. А.А. Бакиров; акад. АН РБ, проф. А.Б.Бакиров;

чл.-кор. АН РБ, проф. Ф.Х.Камилов, акад. РАН, проф. В.Н.Павлов

**Члены редакционной коллегии:** проф. Э.Н.Ахмадеева, проф. В.Ш.Вагапова, акад. АН РБ, проф. Ш.Х.Ганцев, проф. А.Ж.Гильманов, проф. А.А.Гумеров, проф. Д.А.Еникеев, проф. Ш.З.Загидуллин, проф. В.А.Катаев, проф. С.А.Мещерякова, проф. Т.И.Мустафин, проф. М.А.Нартайлаков, проф. Ф.А.Халиуллин, проф. А.Г.Хасанов, проф. С.В.Чуйкин, проф. В.Л.Юлдашев.

## Редакционный совет

Акад. РАН, проф. Р.С.Акчурин (Москва); чл.-кор. РАН, проф. Ю.Г.Аляев (Москва); проф. А.Р.Асадуллин (Уфа); проф. И.Ф.Ахтямов (Казань); проф. В.В.Базарный (Екатеринбург); акад. РАН, проф. Л.А.Бокерия (Москва); проф. Р.Г.Валинуров (Уфа); проф. В.В.Викторов (Уфа); проф. Р.С.Гараев (Казань); проф. Л.Т.Гильмутдинова (Уфа); акад. РАН, проф. М.И.Давыдов (Москва); проф. Н.Ш.Загидуллин (Уфа); проф. В.Зельман (США); проф. И.Э.Июшин (Москва); проф. Э.А.Казачкова (Челябинск); проф. А.В.Капишников (Самара); проф. Н.А.Кириянов (Ижевск); проф. М.Клейн (США); проф. И.В.Клошкин (Казань); акад. РАН, проф. Г.П.Котельников (Самара); проф. И.С.Липатов (Самара); проф. Л.С.Логутова (Москва); акад. РАН, проф. О.Б.Лоран (Москва); проф. А.Май (Германия); проф. Б.Ш.Минасов (Уфа); проф. Э.Р.Мулдашев (Уфа); проф. Р.Б.Мумладзе (Москва); проф. А.Г.Муталов (Уфа); чл.-кор. НАМН Украины, проф. Л.В.Новицкая-Усенко (Украина); проф. Л.И.Ратникова (Челябинск); проф. Л.М.Рошаль (Москва); проф. Р.А.Салеев (Казань); проф. О.В.Скороходкина (Казань); проф. Н.С.Стрелков (Ижевск); проф. Т.Н.Трофимова (Санкт-Петербург); чл.-кор. РАН, проф. А.В.Тутельян (Москва); чл.-кор. РАН, проф. И.Н.Тюренков (Волгоград); проф. Удо Обертаке (Германия); проф. А.К.Усович (Беларусь); проф. В.Х.Фазылов (Казань); проф. А.А.Фокин (Челябинск); проф. Р.Функ (Германия); проф. Р.А.Хасанов (Уфа); чл.-кор. РАН, проф. Б.Д.Цыганков (Москва); акад. РАН, проф. Е.И.Чазов (Москва); акад. РАН, проф. В.А.Черешнев (Екатеринбург); проф. С.В.Чурашов (Санкт-Петербург); акад. РАН, проф. А.Г.Чучалин (Москва); акад. РАН, проф. В.Б.Шадринский (Азербайджан); проф. С.Н.Щербо (Москва).

**Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России  
журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий,  
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций  
на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук**

Адрес редакции, издателя,  
типографии:  
450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.  
Телефон (347) 272-73-50  
E-mail: mvb\_bsmu@mail.ru  
<http://mvb-bsmu.ru/>

Зав. редакцией -  
Научный редактор -  
Технический редактор -  
Художественный редактор -  
Корректор -  
Корректор-переводчик -

доц. Д.Ю. Рыбалко  
доц. А.Н. Ишмухаметова  
доц. И.М. Насибуллин  
Н.И. Ровнейко  
Н.А. Брагина  
Э.Н. Хамматова

Дата выхода: 29.12.2023  
Формат 60×84 1/8  
Условных печатных листов – 11,16  
Заказ № 69  
Тираж 500 экз.  
12+  
Цена 800 руб.

Зарегистрирован федеральной службой по надзору в сфере связи,  
информационных технологий и массовых коммуникаций  
(Роскомнадзор) – свидетельство о регистрации средства массовой  
информации ПИ № ФС77-69728 от 5 мая 2017

Подписной индекс в каталоге «Почта России» ПМ433

**ISSN 1999-6209**

---

FEDERAL STATE BUDGETARY EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION  
«BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY» OF THE MINISTRY OF HEALTH  
OF THE RUSSIAN FEDERATION  
HEALTH MINISTRY OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN  
FEDERAL STATE SCIENTIFIC ESTABLISHMENT  
UFA RESEARCH INSTITUTE OF OCCUPATIONAL MEDICINE AND HUMAN ECOLOGY

# BASHKORTOSTAN MEDICAL JOURNAL

## Scientific Publication

Volume 18, Number 6 (108), November-December, 2023

### Editorial Board:

**Editor-in-Chief** – Prof. V.M.Timerbulatov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan

**Associate Editors**: Prof. A.A.Bakirov; Prof. A.B.Bakirov, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. F.Kh.Kamilov, corresponding member of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. V.N.Pavlov, academician of the Russian Academy of Sciences

**Editorial Director** – Assoc. Prof. D.Yu.Rybalko

**Editorial Board Members**: Prof. E.N.Akhmadeyeva; Prof. V.Sh.Vagapova; Prof. Sh.Kh.Gantsev, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. A.Zh. Gilmanov; Prof. A.A.Gumerov; Prof. D.A.Enikeev; Prof. Sh.Z.Zagidullin; Prof. V.A.Kataev; Prof. S.A. Meshcheryakova, Prof. T.I.Mustafin; Prof. M.A.Nartailakov; Prof. F.A.Khaliullin; Prof. A.G.Khasanov; Prof. S.V.Chuykin; Prof. V.L.Yuldashev

### Editorial Committee:

Prof. R.S.Akchurin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. Yu.G.Alyev, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. A.R.Asadullin (Ufa); Prof. I.F.Akhtyamov (Kazan); Prof. V.V.Bazarniy (Ekaterinburg); Prof. L.A.Bokeria, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. R.G. Valinurov (Ufa); Prof. V.V. Viktorov (Ufa); Prof. R.S.Garaev (Kazan); Prof. L.T.Gilmudinova (Ufa); Prof. M.I.Davydov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. N.Sh.Zagidullin (Ufa); Prof. V.Zelman (USA); Prof. I.E.Ioshin (Moscow); Prof. E.A.Kazachkova (Chelyabinsk); Prof. A.V.Kapishnikov (Samara); Prof. N.A.Kir'yanov (Izhevsk); Prof. M. Klain (USA); Prof. I.V.Klyushkin (Kazan); Prof. G.P.Kotelnikov, academician of the Russian Academy of Sciences (Samara); Prof. I.S.Lipatov (Samara); Prof. L.S.Logutova (Moscow); Prof. O.B.Loran, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. A.May (Germany); Prof. B.Sh.Minasov (Ufa); Prof. E.R.Muldashev (Ufa); Prof. R.B.Mumladze (Moscow); Prof. A.G.Mutalov (Ufa); Prof. L.V.Novitskaya-Usenko (Ukraine); Prof. L.I.Ratnikova (Chelyabinsk); Prof. L.M.Roshal (Moscow); Prof. R.A.Saleev (Kazan); Prof. O.V.Skorohodkina (Kazan); Prof. N.S.Strelkov (Izhevsk); Prof. T.N.Trofimova (St. Petersburg); Prof. A.V.Tutel'yan, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. I.N.Tyurenkov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Volgograd); Prof. Udo Obertacke (Germany); Prof. A.K.Usovich (Belarus); Prof. V.Kh.Fazylov (Kazan); Prof. A.A.Fokin (Chelyabinsk); Prof. R.Funk (Germany); Prof. R.A.Khasanov (Ufa); Prof. B.D.Tsygankov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. E.I.Chazov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.A.Chershnev, academician of the Russian Academy of Sciences, (Ekaterinburg); Prof. S.V.Churashov (St. Petersburg); Prof. A.G.Chuchalin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.B.Shadlinskiy, academician of the Russian Academy of Sciences (Azerbaijan); Prof. S.N.Scherbo (Moscow).

**According to the decision of the Presidium of State Commission for Academic Degrees and Titles  
of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation**

**Bashkortostan Medical Journal is entitled to publish fundamental scientific results of doctoral and candidate's theses.**

### Editorial Office:

3 Lenin str., Ufa 450008  
Republic of Bashkortostan  
Russian Federation  
**Tel.:** (347) 272-73-50  
**E-mail:** mvb\_bsmu@mail.ru

Scientific Editor     Assoc. Prof. A.N. Ishmukhametova  
Technical Editor     Assoc. Prof. I.M. Nasibullin  
Art Editor             N.I. Rovneyko  
Russian editing       N.A. Bragina  
English editing       E.N. Khammatova  
<http://mvb-bsmu.ru/>

ISSN 1999-6209

© BSMU Publishing House, 2023

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced by electronic or other means or transmitted in any form, without the permission of the publisher

---

## СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Б.В. Ханалиев, А.В. Иванов  
**РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГИБКОЙ УРЕТЕРОРЕНОСКОПИИ В РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ЛИТОТРИПСИИ** 5  
B.V. Khanaliev, A.V. Ivanov  
**RESULTS OF USING FLEXIBLE URETERORENOSCOPY IN VARIOUS MODES OF LITHOTRIPSY**
- А.М. Аминова, Р.Ф. Рахимова, Е.А. Бадькова, А.М. Еникеева, М.Н. Шамуратов, Л.Ю. Газизова, Е.В. Липова, З.Р. Хисматуллина, Н.Ш. Загидуллин  
**ВЛИЯНИЕ ПСОРИАЗА НА РАЗВИТИЕ ОТДАЛЕННЫХ СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА** 10  
A.M. Amineva, R.F. Rakhimova, E.A. Badykova, A.M. Enikeeva, M.N. Shamuratov, L.Y. Gazizova, E.V. Lipova, Z.R. Khismatullina, N.Sh. Zagidullin  
**IMPACT OF PSORIASIS ON DEVELOPMENT OF LONG-TERM ENDPOINTS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE**
- Э.М. Юнусова, Т.Р. Мухамадеев, Б.А. Бакиров, М.Н. Пономарева  
**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОФТАЛЬМОПАТОЛОГИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ** 15  
E.M. Yunusova, T.R. Mukhamadeev, B.A. Bakirov, M.N. Ponomareva  
**PROGNOSIS OF OPHTHALMOPATHOLOGY IN CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE DISEASES**
- Д.А. Солдатов, Ю.Б. Хаманова, А.У. Сабитов, А.А. Шарова, М.В. Холманских, Н.А. Баткалевич, Л.Т. Гильмутдинова, А.В. Тутельян, Г.М. Хасанова  
**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛБЕНДАЗОЛА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОПИСТОРХОЗЕ** 19  
D.A. Soldatov, Y.B. Khamanova, A.U. Sabitov, A.A. Sharova, M.V. Kholmanskikh, N.A. Batskalevich, L.T. Gilmutdinova, A.V. Tutelyan, G.M. Khasanova  
**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICACY OF ALBENDAZOLE IN CHRONIC OPISTHORCHIASIS**
- Е.А. Медведева, Г.Г. Марьин, К.А. Зыков, О.А. Свитич, А.А. Плоскирева, Д.А. Назаров, В.А. Логинов, Т.С. Салтыкова  
**ПЕРЕНЕСЕННАЯ НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ БЛАГОПОЛУЧИЕ ПЕРСОНАЛА МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ И ВУЗОВ** 24  
E.A. Medvedeva, G.G. Maryin, K.A. Zykov, O.A. Svitich, A.A. Ploskireva, D.A. Nazarov, V.A. Loginov, T.S. Saltykova  
**PRESENT NEW CORONAVIRUS INFECTION AND ITS IMPACT ON PSYCHOLOGICAL WELL-BEING STAFF OF MEDICAL INSTITUTIONS AND UNIVERSITIES**
- В.В. Пудваль, А.М. Мамоян, Ю.О. Новиков, Л.П. Герасимова, С. Амангелдиев  
**ИЗМЕНЕНИЕ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ИХ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ СМАРТФОН-ЗАВИСИМОСТИ** 30  
V.V. Pudval, A.M. Mamoyan, Yu.O. Novikov, L.P. Gerasimova, S. Amangeldiev  
**CHANGES IN ANTHROPOMETRIC INDICATORS AND THEIR CLINICAL MANIFESTATIONS ASSOCIATED WITH SMARTPHONE ADDICTION**
- А.А. Баландин, А.М. Димидова, И.А. Баландина  
**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИНЕЙНЫХ РАЗМЕРОВ МАТКИ У ЖЕНЩИН РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ** 34  
A.A. Balandin, A.M. Dimidova, I.A. Balandina  
**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE LINEAR DIMENSIONS OF THE UTERUS IN WOMEN OF DIFFERENT AGE GROUPS ACCORDING TO ULTRASOUND EXAMINATION**
- М.А. Иванов, И.Н. Яшина, С.В. Ключкова, Ф.Д. Яшин, Д.Ю. Рыбалко  
**СИСТЕМНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ СТРОЕНИЯ ГРУДНЫХ ПОЗВОНКОВ И ОКОЛОПОЗВОНОЧНЫХ МЫШЦ У ЖЕНЩИН ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ** 39  
M.A. Ivanov, I.N. Yashina, S.V. Klochkova, F.D. Yashin, D.Yu. Rybalko  
**SYSTEMIC INTERACTION OF THE STRUCTURE OF THE THORACIC VERTEBRAE AND PARAVERTEBRAL MUSCLES IN MATURE WOMEN ACCORDING TO COMPUTED TOMOGRAPHY**

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- А.В. Шумадалова, С.А. Мещерякова, В.А. Катаев, Ю.И. Виноградова, А.К. Булгаков, А.А. Булгакова  
**СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЦЕТОГИДРАЗИДА О-ТИЕТАНИЛТИОУРАЦИЛА** 45  
A.V. Shumadalova, S.A. Meshcheryakova, V.A. Kataev, Yu.I. Vinogradova, A.K. Bulgakov, A.A. Bulgakova  
**SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF NEW O-TIETANYLTHIOURACIL ACETONHYDRAZIDE DERIVATIVES**

## УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

- М.Р. Дударенкова, А.В. Солонинина, Е.С. Горбунова  
**АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАТЕРИАЛЬНЫХ РЕСУРСОВ В ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ АПТЕКЕ** 50  
M.R. Dudarenkova, A.V. Soloninina, E.S. Gorbunova  
**ANALYSIS OF INDICATORS OF THE EFFICIENCY OF THE USE OF MATERIAL RESOURCES IN A COMPOUNDING PHARMACY**
- Э.Б. Барбиева, Ч.М. Джиенбекова, И.З. Исмаилов, С.Н. Нурланова, Л.В. Старцева, Ю.А. Богданова, А.В. Самородов  
**АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ЛЬГОТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ** 53  
E.B. Barbieva, Ch.M. Dzhienbekova, I.Z. Ismailov, S.N. Nurlanova, L.V. Startseva, Y.A. Bogdanova, A.V. Samorodov  
**ASSESSMENT OF THE STATE OF PREFERENTIAL DRUG PROVISION FOR PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA IN THE KYRGYZ REPUBLIC**
- А.Р. Ишкинина, А.Х. Гайсаров, Г.Я. Ибрагимова  
**АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ БАРЬЕРОВ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ ДЛЯ МАЛОМОБИЛЬНЫХ ЛИЦ С ОГРАНИЧЕННЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ ЗДОРОВЬЯ** 58  
A.R. Ishkinina, A.Kh. Gaisarov, G.Ya. Ibragimova  
**ANALYSIS OF THE MAIN BARRIERS OF PHARMACY ORGANIZATIONS FOR PEOPLE WITH LIMITED MOBILITY AND DISABILITIES**

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- |  |   |
|--|---|
| <p>А.Г. Ваганов, М.С. Ночной, Д.А. Лисицкий, А.В. Гавриленко<br/> <b>ПРОБЛЕМА ЭТАПНОСТИ В ГИБРИДНОЙ ХИРУРГИИ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: ПРИМЕРЫ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ</b></p> <p>Б.Ш. Минасов, Э.М. Бикташева, М.М. Валеев,<br/>         Р.Р. Якупов, Т.Б. Минасов, Т.Р. Мавлютов, Э.М. Муратов<br/> <b>ПЛАСТИКА ПРОКСИМАЛЬНОГО МЕТАФИЗА БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ ПУТЕМ СОЗДАНИЯ ОПОРНОЙ БАЗЫ ДЛЯ СУСТАВНОЙ ПОВЕРХНОСТИ</b></p> <p>М.В. Прокопьева, И.И. Галимов<br/> <b>КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛИМФОМЫ БЕРКИТТА У РЕБЕНКА В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ</b></p> <p>Л.Б. Егорян, Л.К. Мошетова,<br/>         О.Ю. Виноградова, Д.И. Шихбабаева, К.И. Туркина<br/> <b>ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО МНЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА (ДЕБЮТ)</b></p> | <p>A.G. Vaganov, M.S. Nochnoy, D.A. Lisitsky, A.V. Gavrilenko<br/> <b>THE PROBLEM OF PHASING IN HYBRID SURGERY OF CRITICAL LOWER LIMB ISCHEMIA: CLINICAL EXAMPLES</b></p> <p>B.Sh. Minasov, E.M. Biktasheva, M.M. Valeev,<br/>         R.R. Yakupov, T.B. Minasov, T.R. Mavlyutov, E.M. Muratov<br/> <b>PLASTY OF THE PROXIMAL TIBIAL METAPHYSIS BY CREATING A SUPPORT BASE FOR THE ARTICULAR SURFACE</b></p> <p>M.V. Prokopieva, I.I. Galimov<br/> <b>A CLINICAL CASE OF BURKITT LYMPHOMA IN A CHILD IN SURGICAL PRACTICE</b></p> <p>L.B. Egoryan, L.K. Moshetova,<br/>         O.J. Vinogradova, D.I. Shikhabaeva, K.I. Turkina<br/> <b>OPHTHALMOLOGICAL MANIFESTATIONS OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (ONSET)</b></p> |
| 64   | 69  |
| 73   | 75  |

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- |   |  |
|---|--|
| <p>Т.И. Биккузин, Б.Ш. Минасов, О.Р. Шангина, А.Р. Билялов,<br/>         С.С. Чугунов, К.В. Данилко, И.Ш. Ахатов, В.Н. Павлов<br/> <b>ПРИМЕНЕНИЕ ЧЕРЕПНЫХ КОСТНЫХ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТОВ В СРАВНЕНИИ С АЛЬТЕРНАТИВНЫМИ МАТЕРИАЛАМИ</b></p> <p>И.М. Насибуллин, Р.Р. Хасанов, В.Н. Павлов, И.Ш. Ахатов,<br/>         А.А. Бакиров, О.Р. Шангина, А.И. Лебедева, К.В. Данилко,<br/>         С.В. Пятницкая, Т.И. Биккузин, И.А. Хазиев, В.А. Маркелов,<br/>         А.А. Зайнуллин, Д.И. Халилов<br/> <b>СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ СИНДРОМА КОРОТКОЙ КИШКИ</b></p> | <p>T.I. Bikkuzin, B.S. Minasov, O.R. Shangina, A.R. Bilyalov,<br/>         S.S. Chugunov, K.V. Danilko, I.Sh. Akhatov, V.N. Pavlov<br/> <b>USE OF CRANIAL BONE ALLOGRAFTS IN COMPARISON WITH ALTERNATIVE MATERIALS</b></p> <p>I.M. Nasibullin, R.R. Khasanov, V.N. Pavlov, I.Sh. Akhatov,<br/>         A.A. Bakirov, O.R. Shangina, A.I. Lebedeva, K.V. Danilko,<br/>         S.V. Pyatnitskaya, T.I. Bikkuzin, I.A. Khaziev, V.A. Markelov,<br/>         A.A. Zainullin, D.I. Khalilov<br/> <b>MODERN METHODS OF SHORT BOWEL SYNDROME TREATMENT</b></p> |
| 81  | 86   |

## ЮБИЛЕЙ

- |  |    |
|--|----|
| <p><b>ДИНА ХАЛИМОВНА ХУНАФИНА<br/>         (К 85-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)</b></p>                              | 92 |
| <p><b>ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ<br/>         В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»</b></p> | 94 |

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 617-089.844

© Б.В. Ханалиев, А.В. Иванов, 2023

### Б.В. Ханалиев, А.В. Иванов РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГИБКОЙ УРЕТЕРОРЕНОСКОПИИ В РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ЛИТОТРИПСИИ

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, г. Москва

Гибкая уретерореноскопия (УРС) – один из методов выбора оперативного лечения мочекаменной болезни.

*Цель исследования* – оценка риска развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде у пациентов после проведения гибкой УРС при использовании режимов «литотрипсия в пыль» и «фрагментация с литоэкстракцией».

*Материал и методы.* В исследование вошли 148 пациентов с камнями почек размером до 20 мм. Пациентам производилась гибкая УРС в режимах «литотрипсия в пыль» и «фрагментация с литоэкстракцией».

*Результаты.* Использование режимов «литотрипсия в пыль» и «фрагментация с литоэкстракцией» показало хорошую эффективность в литотрипсии камней почек. Риск инфекционных осложнений возрастает при длительности операции  $\geq 49$  минут и размере конкремента  $\geq 14$  мм с использованием любых режимов контактной лазерной литотрипсии.

*Выводы.* Режимы «литотрипсия в пыль» и «фрагментация с экстрагированием» при проведении гибкой УРС показали одинаковый риск инфекционных осложнений.

**Ключевые слова:** гибкая УРС, «литотрипсия в пыль», «фрагментация с экстрагированием», риск инфекционных осложнений.

### B.V. Khanaliev, A.V. Ivanov RESULTS OF USING FLEXIBLE URETERORENOSCOPY IN VARIOUS MODES OF LITHOTRIPSY

Flexible ureterorenoscopy (URS) is one of the methods of choice for surgical treatment of kidney stones.

*The objective* of the study was to assess the risk of infectious complications in the postoperative period in patients after flexible URS using the modes «stone dusting» and «fragmentation with lithoextraction».

*Material and methods.* The study included 148 patients with kidney stones of up to 20 mm in size. The patients underwent flexible URS in the «stone dusting» and «fragmentation with lithoextraction» modes.

*Results.* The use of the «stone dusting» and «fragmentation with lithoextraction» modes shows good effectiveness in lithotripsy of kidney stones. The risk of infectious complications increases with the duration of the operation  $\geq 49$  minutes and the size of the concretion  $\geq 14$  mm by any mode of contact laser lithotripsy.

*Conclusions.* The «stone dusting» and «fragmentation with extraction» modes during flexible URS have the same risk of infectious complications.

**Key words:** flexible ureterorenoscopy, «stone dusting», «fragmentation with extraction», risk of infectious complications.

Гибкая уретерореноскопия (УРС), являющаяся частью ретроградной интратрениальной хирургии (РИРХ), – один из методов выбора оперативного лечения камней почек. В настоящее время данная методика успешно применяется для лечения пациентов с камнями размерами не только менее 2 см, но и в некоторых случаях более 2 см при любой локализации в почке. Высокая частота полного удаления камней значительно сокращает время пребывания в стационаре и число осложнений. Спектр показаний для проведения данной методики следующий: 1) камень почки до 2 см; 2) камень мочеточника и почки до 2 см (применяется комбинированная полуригидная и гибкая УРС); 3) камень почки более 2 см при невозможности выполнения перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛ); 4) в эндоскопической комбинированной интратрениальной хирургии (ECIRS) при множественных камнях различной локализации; 5) множественные камни в чашечно-лоханочной системе (ЧЛС) общим

размером до 2 см; 6) резидуальный камень почки (при неэффективности проведения дистанционной нефролитотрипсии (ДЛТ) или при противопоказаниях к ней); 7) резидуальные камни после ДЛТ, ПНЛ и УРС; 8) камень дивертикула чашечки (проводится рассечение шейки дивертикула и удаление камня); 9) камень нижней чашки при неблагоприятных условиях для ДЛТ; 10) камень почки у пациента с нарушением свертывающей системы крови или принимающего антикоагулянтную терапию (когда требуется активное удаление); 11) камень почки у больного с тяжелым ожирением; 12) камень почки у больного с тяжелой формой опорно-двигательного аппарата; 13) камень подковообразной или тазоводистопированной почки; 14) камень почки, требующий активного удаления на фоне беременности (при неэффективности консервативной терапии); 15) желание пациента [9].

Учитывая масштаб применения гибкой УРС, а также высокий уровень ее эффектив-

ности, с каждым годом большее количество методов ретроградной интратренальной хирургии используются в лечебных учреждениях.

При проведении ретроградной интратренальной хирургии гибкой УРС применяются два основных режима в контактной дезинтеграции конкремента – «литотрипсия в пыль» (stone dusting) и «фрагментация с экстрагированием» (fragmentation with extraction). Методика «литотрипсия в пыль» проводится в режиме низкой энергии (0,2-0,5 Дж) и высокой частоты (50-80 Гц), что позволяет дезинтегрировать конкремент размером до 0,5-1 мм. При этом камень превращается в мелкодисперсную взвесь, которая не требует дополнительной литоэкстракции. «Фрагментация с литоэкстракцией» осуществляется в режиме высокой энергии (1-2 Дж) и низкой частоты (5-20 Гц). При данном режиме образуются конкременты размером 2 мм и более, что вызывает необходимость в экстракции с помощью корзины [6]. До настоящего времени остается спорным вопрос: какой из методов эффективней. У каждого из этих методов есть относительные преимущества и недостатки, которые следует учитывать. По данным литературы, «stone dusting» связан с более коротким временем проведения операции и меньшим риском повреждения мочеточника, но в то же время он отличается большей вероятностью рецидива нефролитиаза, а также возможными осложнениями вследствие перегрева интратренальной «жидкости». «Фрагментация с литоэкстракцией» может обеспечить более полное удаление конкремента, что в свою очередь связано с меньшим риском повторного камнеобразования [2,3,4,5]. Из недостатков данного метода отмечают: увеличение времени операции, риск повреждения проксимального отдела мочеточника конкрементом, корзиной или кожухом. Тем не менее некоторые исследования показывают, что при удалении конкремента диаметром  $\leq 15$  мм тем или иным режимом в краткосрочной перспективе не было различий в частоте повторных госпитализаций, повторных вмешательств и обращений с симптомами, связанными с остаточными фрагментами [1,2].

По данным литературы, общее количество осложнений после гибкой УРС составляет 26,1%. Инфекционные осложнения наблюдаются у 2,8-7,5% больных (в среднем 7,1%). На риск инфекционных осложнений влияют: длительное время операции, струвитный нефролитиаз, инфицированные и инфекционные конкременты, высокая скорость ирригации и др. [7,8].

Цель исследования – оценить риск развития инфекционных осложнений в послеопе-

рационном периоде после проведения гибкой УРС с использованием режимов «литотрипсия в пыль» и «фрагментации с литоэкстракцией».

### Материал и методы

В исследование вошли 148 пациентов, которым проводилась гибкая УРС в различных режимах. Пациенты были рандомизированы на две группы: 1-я группа (n=74), в которой применялся режим «литотрипсия в пыль» с низкой энергией импульса (0,2–0,4 Дж) и высокой частотой (50–80 Гц) и 2-я группа (n=74), в которой камень фрагментирован потоком импульса высокой мощности (1-2 Дж) и низкой частоты (5-20 Гц) с последующим извлечением фрагментов.

Пациенты, вошедшие в исследование, были скорректированы с учетом критериев включения и невключения.

Критерии включения: возраст пациента от 18 до 70 лет, предварительное внутреннее стентирование мочеточника на 7-14 дней, односторонний или двусторонний (клинически значимый односторонний) нефролитиаз конкрементом размером до 15 мм в одной почке (суммарно).

Критерии невключения: 1) пациенты, имеющие противопоказания к оперативному вмешательству, декомпенсацию сопутствующих заболеваний, наличие в анамнезе сахарного диабета, хронической почечной недостаточности, гипертонической болезни III–IV стадий, сердечной недостаточности, острые инфекционно-воспалительные процессы, наличие злокачественных новообразований; 2) наличие факторов риска инфекций мочевыводящей системы, аномалии развития; 3) положительный рост бактерий по посеву мочи (бактериологическое исследование); 4) обструкция верхних мочевыводящих путей.

Критерии исключения: рестентирование после оперативного вмешательства.

Риск развития послеоперационной инфекции оценивался у пациентов, которые имели признаки синдрома острой воспалительной реакции (лихорадка  $\geq 38^\circ\text{C}$ , лейкоцитоз со сдвигом влево, повышенные показатели С-реактивного белка и прокальцитонина, положительное (клинически значимое) бактериологическое исследование мочи) в послеоперационном периоде как в условиях стационара, так и в амбулаторных условиях. Лабораторные анализы (общий анализ мочи, биохимические маркеры воспаления, бактериологический посев мочи) проводились в случае появления признаков воспаления (в условиях стационара), а также в рамках амбулаторного контрольного обследования на 10-е сутки.

Интраоперационно выполнялся забор конкремента или лоханочной мочи. Спектральный анализ и посев конкремента производился у всех пациентов обеих групп.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программного пакета Microsoft Excel 2016 и программы Statistica 10.0. Статистические результаты изучаемых показателей приведены в виде медианы (Me)±стандартное отклонение (σ). Для проверки статистических гипотез был использован непараметрический критерий Манна-Уитни. За достоверные принимались различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Средний возраст в группе «литотрипсия в пыль» составил 40,89 (±13,38) года, в группе «фрагментация с литоэкстракцией» – 41,08 (±13,75) года. Средние размеры конкрементов в группе «литотрипсия в пыль» составляли 12,99 (±2,66) мм, в группе «фрагментация с литоэкстракцией» – 12,37 (±2,66) мм (диапазон в обеих группах 5–20 мм). Одиночные камни обнаружены у 35,2% пациентов группы «литотрипсия в пыль» и у 32,4% группы «фрагментация с литоэкстракцией», остальные пациенты имели множественные конкременты в различных группах чашечек почки. Предварительное внутреннее стентирование было длительностью в среднем 13,09 (±1,62) дня в группе «литотрипсия в пыль» и 13,61 (±0,95) дня в группе «фрагментация с литоэкстракцией». Средняя плотность конкрементов в группе «литотрипсия в пыль» составила 933,95 (±294,19) НУ, в группе «фрагментация с литоэкстракцией» – 856,03 (±276,23) НУ. Средняя продолжительность операции в группе «литотрипсия в пыль» была 47,49 (±8,49) минуты, в группе «фрагментация с литоэкстракцией» – 40,32 (±6,78) минуты. Множественные конкременты нижних и средних чашечек связаны с большей длительностью оперативного вмешательства ввиду их перемещения в верхнюю группу для дальнейшей литотрипсии. Показатели полного отсутствия конкрементов в обеих группах были практически одинаковыми («литотрипсия в пыль» – 95% и «фрагментация с литоэкстракцией» – 97%).

Послеоперационные осложнения оценивались по классификации Clavien-Dindo по степеням тяжести: I степень – любые отклонения от нормального послеоперационного течения, не требующие медикаментозного лечения или хирургического, эндоскопического, радиологического вмешательства, но разрешается терапевтическое лечение: антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты, физиотерапия. II степень – требуется лечение в виде гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания. III степень – требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательства. IIIa степень – вмешательство без общего обезболивания. IIIb степень – вмешательство под общим обезболиванием. IV степень – жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС), требующие интенсивной терапии, наблюдения в отделении реанимации, резекции органа. IVa степень – недостаточность одного органа. IVb степень – полиорганная недостаточность. V степень – смерть больного. Послеоперационные осложнения представлены в таблице.

Таблица

Частота послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo после гибкой УРС

Степень тяжести осложнений	Осложнения и дополнительные методы лечения	Количество больных (1-я группа – «stone dusting»)	Количество больных (2-я группа – «фрагментация с литоэкстракцией»)
Степень I (отклонение от нормального течения без необходимости коррекции терапии)	Преходящее повышение креатинина крови	7	5
	Длительное сохранение субфебрилитета	3	5
	Выраженный болевой синдром	5	7
	Длительная макрогематурия	0	0
Степень II (требуется применение дополнительных препаратов)	Активизация инфекции мочевых путей (коррекция с проведением антибактериальной терапии)	6	2
Степень IIIa (необходимо хирургическое и эндоскопическое вмешательства без общей анестезии)	Сохраняющаяся макрогематурия, обструкция ВМП резидуальными конкрементами	0	0
Степень IIIb (необходимо вмешательство под общей анестезией)		0	0
Степень IV (осложнения, требующие интенсивного лечения в реанимационном отделении). Степень IVa (дисфункция одного органа)	Сепсис, острая почечная недостаточность	0	0
Степень IVb (полиорганная недостаточность)	Сепсис, полиорганная недостаточность	0	0

Осложнения, обусловленные оперативным вмешательством, наблюдались у 40 пациентов обеих групп и представлены I и II степенями по классификации Clavien-Dindo.

Всем пациентам проводилась интраоперационная антибактериальная профилактика (амоксциллина клавуланат 1200 мг однократно). Инфекционные осложнения наблюдались в группе «литотрипсия в пыль» у 6-ти пациентов и у 2-х пациентов в группе «фрагментация с литоэкстракцией» в раннем послеоперационном периоде. Антибактериальная терапия проводилась согласно протоколу эмпирической антимикробной терапии с даль-

нейшей коррекцией по бактериологическому анализу мочи.

По данным статистической обработки было выявлено, что на увеличение риска осложнений (в том числе инфекционных) достоверно влияли длительное время операции ( $\geq 49$  минут) и размер конкремента ( $\geq 14$  мм) ( $p < 0,005$ ), при этом отмечено большее количество инфекционных осложнений в группе «литотрипсия в пыль».

На рисунке представлено дерево решений (точка отсечения – 6,5%, AuROC – 0,88, чувствительность – 100,0%, специфичность – 66,1%, эффективность – 83,0%).

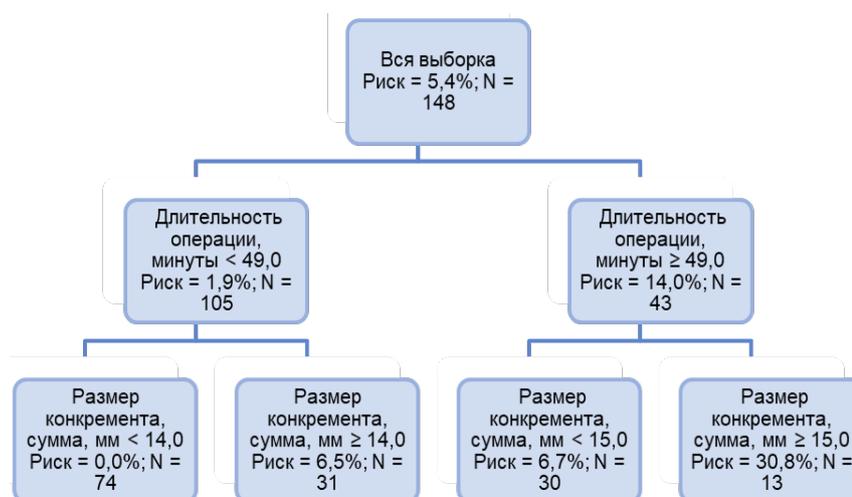


Рис. Графическое отображение дерева решений (моделирование)

При проведении спектрального и химического анализов конкрементов и интраоперационной мочи у пациентов с признаками острой воспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде выявлены компоненты струвита, карбонатапатита и урата аммония, которые имеют инфекционный характер. По данным посева мочи отмечался клинически значимый рост бактерий видов *Proteus*, *Klebsiella*, *Staphylococcus* и *Enterococcus*. В амбулаторных условиях (в рамках предоперационной подготовки) в обеих группах проявлений бактериальной инфекции не обнаруживалось. При проведении спектрального и химического анализов конкрементов и интраоперационной мочи у пациентов с признаками острой воспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде выявлены компоненты струвита, карбонатапатита и урата аммония, которые имеют инфекционный характер. По данным посева мочи отмечался клинически значимый рост бактерий видов *Proteus*, *Klebsiella*, *Staphylococcus* и *Enterococcus*. В амбулаторных условиях (в рамках предоперационной

подготовки) в обеих группах проявлений бактериальной инфекции не обнаруживалось.

### Обсуждения

Инфекционные и инфицированные конкременты также встречались у пациентов, которые не проявляли признаки активизации инфекции мочевыводящих путей (ИМП): из группы «литотрипсия в пыль» – 3 человека, из группы «фрагментация с литоэкстракцией» – 5 человек. Нами было выдвинуто предположение, что у пациентов с длительным проведением операции ( $\geq 49$  минут), а также с большим размером конкремента ( $\geq 14$  мм) в сочетании с его инфекционным генезом в группе «литотрипсия в пыль» наблюдается большее количество инфекционных осложнений по сравнению с группой «фрагментация с литоэкстракцией», и, вероятно, связан с обильной контаминацией микроорганизмами ЧЛС после распыления инфекционного конкремента. Однако ввиду ограниченного количества пациентов с признаками активизации ИМП в послеоперационном периоде нельзя утверждать о наибольшей эффективности одного из методов ( $p > 0,05$ ).

## Выводы

Гибкая УРС на сегодняшний день является перспективным и малотравматичным методом лечения камней почек с минимальным количеством осложнений и хорошей переносимостью. Учитывая профиль безопасности и эффективности, показания для проведения ИРХ расширяются с каждым годом.

Возможность применения режима «литотрипсия в пыль» или «фрагментация с экстрагированием» на сегодняшний день зависит от предпочтения и опыта оперирующего хи-

рурга, так как оба метода показали свою высокую эффективность в многочисленных исследованиях.

Режимы «литотрипсия в пыль» и «фрагментация с экстрагированием» при проведении гибкой УРС имеют одинаковый риск инфекционных осложнений. По данным нашего исследования риск инфекционных осложнений возрастает при длительности операции  $\geq 49$  минут и размере конкремента  $\geq 14$  мм при любом режиме контактной лазерной литотрипсии.

### Сведения об авторах статьи:

**Ханалиев Бениамин Висампашаевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой «Урология и андрология» института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ г. Москвы, зав. урологическим отделением ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ г. Москвы. Адрес: 105203, г. Москва, Нижняя Первомайская улица, 70.

**Иванов Александр Валерьевич** – врач уролог ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ г. Москвы, аспирант кафедры «Урология и андрология» института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ г. Москвы. Адрес: 105203, г. Москва, Нижняя Первомайская улица, 70. E-mail: doc@ivanovav.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ahmed, R. Dusting versus fragmentation for renal stones during flexible ureteroscopy / Ahmed R., El-Nahas, Shabir Almousawi // Arab Journal of Urology. – 2019. – Vol. 17, № 2. – P.1-5.
2. Geraghty, R.M. Worldwide Trends of Urinary Stone Disease Treatment Over the Last Two Decades: A Systematic Review / R.M. Geraghty, P. Jones, B.K. Somani // J Endourol. – 2017. – Vol. 31, № 6 – P. 547-556.
3. Javier, E. Santiago. To Dust or Not To Dust: a Systematic Review of Ureteroscopic Laser Lithotripsy Techniques / E. Santiago Javier, B. Adam Hollander, D. Soni Samit // Endourology. – 2017. – Vol. 18, № 4. – P. 1125-1137.
4. Mitchell, R Humphreys. Dusting versus Basketing during Ureteroscopy-Which Technique is More Efficacious? A Prospective Multicenter Trial from the EDGE Research Consortium / R. Humphreys Mitchell, D Shah Ojas, Monga Manoj // The Journal of urology. – 2018. – Vol. 199, №5. –P. 1272-1276.
5. Sea, J. Optimal power settings for Holmium: YAG lithotripsy / J. Sea, L.M. Jonat, B.H. Chew // J Urol. – 2012. – Vol. 187, №3. – P. 914-919.
6. Shulian Chen. Comparison of Stone Dusting Efficiency When Using Different Energy Settings of Holmium: YAG Laser for Flexible Ureteroscopic Lithotripsy in The Treatment of Upper Urinary Tract Calcul / Chen Shulian, Fu Ni, Cui Wei // Urology Journal. – 2020. – Vol. 17, №.3. – P. 224-227.
7. Yong Xu. Guangjun Duan Complications of retrograde intrarenal surgery classified by the modified Clavien grading system / Xu Yong, Min Zhiqian, Wan P Shaw, Nie Haibo // Urolithiasis. – 2018. – Vol. 46, № 2. – P. 197-202.
8. Bartosz Dybowski. Risk factors for infectious complications after retrograde intrarenal surgery - a systematic review and narrative synthesis / Dybowski Bartosz, Bres-Niewada Ewa, Rzeszutko Marzena, Tkaczyk Aleksandra, Woźniak Barbara, Wójcik Marta, Znajdek Zuzanna // Cent European J Urol. – 2021. – Vol. 74, №.3. – P. 437-445.
9. Мартов, А.Г. Национальные клинические рекомендации «Мочекаменная болезнь» Министерства здравоохранения Российской Федерации 2020 г. / Мартов А.Г [и др.] // Урология. -2020. [Электронный ресурс] URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/7\\_1#doc\\_a1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/7_1#doc_a1) (дата обращения 09.07.2023).

## REFERENCES

1. Ahmed R., El-Nahas, Shabir Almousawi Dusting versus fragmentation for renal stones during flexible ureteroscopy. Arab Journal of Urology. 2019; 17(2):1-5. (in Engl)
2. Geraghty R.M., Jones P., Somani B.K. Worldwide Trends of Urinary Stone Disease Treatment Over the Last Two Decades: A Systematic Review. J Endourol. 2017; 31(6): 547-556. (in Engl)
3. Javier, E. Santiago, Adam Hollander B., Soni Samit D. To Dust or Not To Dust: a Systematic Review of Ureteroscopic Laser Lithotripsy Techniques. Endourology. 2017; 18(4):1125-1137. (in Engl)
4. Mitchell, R Humphreys, D Shah Ojas, Monga Manoj. Dusting versus Basketing during Ureteroscopy-Which Technique is More Efficacious? A Prospective Multicenter Trial from the EDGE Research Consortium. The Journal of urology. 2018; 199(5):1272-1276. (in Engl)
5. Sea J., Jonat L.M., Chew B.H. Optimal power settings for Holmium: YAG lithotripsy. J Urol. 2012;187(3):914-919. (in Engl)
6. Shulian Chen, Fu Ni, Cui Wei Comparison of Stone Dusting Efficiency When Using Different Energy Settings of Holmium: YAG Laser for Flexible Ureteroscopic Lithotripsy in The Treatment of Upper Urinary Tract Calcul. Urology Journal. 2020; 17(3): 224-227. (in Engl)
7. Yong Xu, Min Zhiqian, Wan P Shaw, Nie Haibo Guangjun Duan Complications of retrograde intrarenal surgery classified by the modified Clavien grading system. Urolithiasis. 2018;46(2):197-202. (in Engl)
8. Bartosz Dybowski, Bres-Niewada Ewa, Rzeszutko Marzena, Tkaczyk Aleksandra, Woźniak Barbara, Wójcik Marta, Znajdek Zuzanna. Risk factors for infectious complications after retrograde intrarenal surgery - a systematic review and narrative synthesis. Cent European J Urol. 2021; 74(3): 437-445. (in Engl)
9. Martov, A.G. Nacional'nyj klinicheskie rekomendacii «Mochekamennaja bolezn» Ministerstva Zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii 2020 g. (National clinical recommendation «Mochekamennaya bolezn» of the Ministry of health of the Russian Federation in 2020) Urologija. 2020. [Electronic resource] URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/7\\_1#doc\\_a1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/7_1#doc_a1) (accessed 09.07.2023).

А.М. Аминова<sup>1</sup>, Р.Ф. Рахимова<sup>1</sup>, Е.А. Бадыхова<sup>1</sup>,  
А.М. Еникеева<sup>1</sup>, М.Н. Шамуратов<sup>2</sup>, Л.Ю. Газизова<sup>3</sup>,  
Е.В. Липова<sup>4</sup>, З.Р. Хисматуллина<sup>1</sup>, Н.Ш. Загидуллин<sup>1</sup>

## ВЛИЯНИЕ ПСОРИАЗА НА РАЗВИТИЕ ОТДАЛЕННЫХ СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа

<sup>3</sup>ГБУЗ МЗ РБ «Республиканский кардиологический центр», г. Уфа

<sup>4</sup>ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, г. Москва

Псориаз является хроническим кожным иммуноопосредованным заболеванием, которое не только поражает кожные покровы, но и способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ишемической болезни сердца (ИБС).

*Целью* исследования было сравнение частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с псориазом и сочетаниям ишемической болезни сердца и псориаза в отдаленном периоде.

*Материал и методы.* Было исследовано 112 пациентов (60,0 года (57,5; 63,5) в 3-х группах: 1-я – ИБС, 47 пациентов, 2-я – псориаз, 52 пациента и 3-я – ИБС + псориаз, 13 пациентов в отношении развития отдаленных неблагоприятных конечных точек через 1 год. Конечными точками были: госпитализация в случае обострения псориаза, по сердечно-сосудистым причинам, смертельные случаи, инсульты и инфаркты миокарда.

*Результаты.* Группы ИБС и ИБС + псориаз не отличались между собой по кардиоваскулярным факторам риска, кроме большей частоты сахарного диабета в группе ИБС ( $p=0,021$ ). При сравнении 1-й группы и 3-й в последней чаще встречалась артериальная гипертензия ( $p=0,007$ ), а через 1 год в этой же группе чаще наблюдались госпитализации по всем причинам ( $p<0,001$ ) и в результате развития инсульта ( $p=0,044$ ).

*Заключение.* Наличие псориаза при комбинации с ИБС достоверно увеличивает риск госпитализаций пациентов и инсультов в отдаленном периоде.

**Ключевые слова:** псориаз, ИБС, отдаленные неблагоприятные конечные точки, смертность, коморбидность.

A.M. Amineva, R.F. Rakhimova, E.A. Badykova,  
A.M. Enikeeva, M.N. Shamuratov, L.Y. Gazizova,  
E.V. Lipova, Z.R. Khismatullina, N.Sh. Zagidullin

## IMPACT OF PSORIASIS ON DEVELOPMENT OF LONG-TERM ENDPOINTS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Psoriasis is a chronic immune-related skin disease that not only affects the epidermis, but also contributes to the development of cardiovascular diseases, in particular coronary heart disease (CHD).

*The objective* was to compare the incidence of adverse cardiovascular events in patients with psoriasis and combinations of CHD and psoriasis in the long term.

*Material and methods.* 112 patients were studied (60.0 (57.5; 63.5) in 3 groups: 1st - CHD, 47 patients; 2nd - psoriasis, 52 patients; and 3rd - CHD + psoriasis, 13 patients) by risk factors of developing the long-term adverse endpoints in 1 year. The endpoints included hospitalization in case of exacerbation of psoriasis, for cardiovascular reasons, deaths, strokes, and myocardial infarctions.

*Results.* The CHD and CHD + psoriasis groups did not differ in terms of risk factors, except for the higher incidence of diabetes mellitus in the CHD group ( $p = 0.021$ ). When comparing the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> groups, arterial hypertension was more common in group 3 ( $p=0.007$ ), and 1 year after, hospitalizations for all causes ( $p<0.001$ ) and strokes ( $p=0.044$ ) were more common in the same group.

*Conclusion.* The presence of psoriasis in combination with CHD significantly increases the risk of hospitalization and stroke in patients in the long-term period.

**Key words:** psoriasis, coronary heart disease, adverse long-term endpoints, mortality, comorbidity.

Псориаз является хроническим иммуно-воспалительным заболеванием эпидермиса, которое характеризуется нарушением пролиферации и дифференциации кератиноцитов кожи с участием врожденного и адаптивного иммунитета. Заболевание проявляется чешуйчатыми эритематозными бляшками, которые вызывают целый ряд симптомов типа зуд кожи и значительное нарушение качества жизни пациентов. Псориаз имеет прогрессирующее течение и распространенность его популяции составляет от 1 до 4%. Последние данные свидетельствуют о связи между псориазом и другими системными хроническими

заболеваниями, такими как псориазический артрит, энтериты, хронические заболевания печени, почек и др. Современная концепция псориаза как системного заболевания указывает на распространение аутоиммунного воспаления у больных за пределами кожных покровов и связь его с сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическим синдромом. Поэтому, по данным некоторых исследователей, сердечно-сосудистые заболевания чаще выявляются у пациентов с псориазом [11]. Псориаз ассоциирован с высокой степенью системного воспаления, проявляющегося повышением концентрации маркеров воспали-

тельной реакции (С-реактивного белка, лейкоцитов крови) и возникновением воспаления сосудистой стенки (васкулит, эндотелиит). В одном из исследований было показано, что добавление факторов риска развития псориаза к компонентам Фрамингемской шкалы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний увеличивало вероятность смертности от сердечно-сосудистых причин у большей части пациентов [10]. Развитие псориазического воспаления связывают с патофизиологической осью (фактор некроза опухоли альфа - интерлейкин-23 - интерлейкин-17А), которая способствует возникновению метаболических изменений по типу метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС). В ряде клинических исследований было показано, что псориаз вызывает неблагоприятные нарушения в липидном обмене с развитием атеросклероза сосудистой стенки [9,12]. В то же время прямых сравнений пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), псориазом и их комбинацией, в том числе по влиянию на отдаленные конечные точки, проведено не было. Также имеется недостаточное количество данных о сравнении факторов риска у пациентов с псориазом, ИБС и комбинацией данных заболеваний.

Целью исследования явилось сравнение частоты развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с псориазом и сочетанием ИБС и псориаза в отдаленном периоде (1 год).

#### Материал и методы

Было проведено проспективное наблюдение 112 пациентов с ИБС, псориазом и комбинацией ИБС + псориаз в течение 1 года. Дизайн исследования представлен на рисунке.

Критерии включения в группу псориаза: установленный диагноз псориаз обычно-

венный в течение более 1 года; среднетяжелая степень тяжести пациентов, требующая постоянной лекарственной терапии; обострение заболевания не менее 1 раза в год; индекс массы тела от 18,5 до 30 кг/м<sup>2</sup>.

Критерии включения в группу ИБС: установленный диагноз ИБС; наличие проведенной коронароангиографии и определенный стеноз коронарных артерий и/или перенесенный инфаркт миокарда; возраст старше 45 лет; индекс массы тела от 18,5 до 30 кг/м<sup>2</sup>.

Критерии невключения пациентов в исследование: возраст менее 45 лет; сопутствующая патология: сердечная недостаточность (IIA) и выше; кардиомиопатии (дилатационная, рестриктивная, гипертрофическая); кардиоторакальные операции в анамнезе; миокардиты в анамнезе; выраженная клапанная заболеваемость сердца; трепетание и фибрилляция предсердий и другие значимые аритмии; сепсис и другое острое воспаление; онкологические заболевания высокой стадии и/или на фоне лечения. Конечными точками через 1 год наблюдения были госпитализация ввиду обострения псориаза, госпитализации по сердечно-сосудистой причине, госпитализации вне зависимости от причины, смертельные случаи, инсульты и инфаркты миокарда (ИМ). Отдаленные конечные точки определялись через 1 год после первичного обследования пациентов (361±12 дней) посредством телефонных контактов и/или анализа посредством электронной регистрации медицинских событий Promed.

Данные представлялись в виде средних значений и 95% доверительного интервала. Для сравнения качественных значений в группах между собой применяли тест хи-квадрата с поправкой Йейтса. Достоверность различий определялась при  $p < 0,05$ .

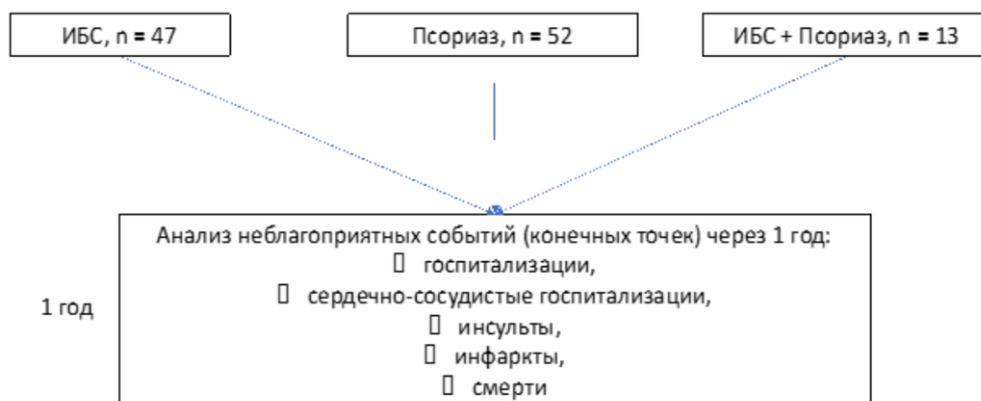


Рис. Дизайн исследования

## Результаты

В табл. 1 представлена клинико-демографическая характеристика всех пациентов, включенных в исследование, а в табл. 2 – конечные сердечно-сосудистые точки и частота обострений псориаза через 1 год наблюдения. Количество всех госпитализаций между группами не различалось как в паре ИБС / ИБС + псориаз, так и в паре псориаз / ИБС + псориаз ( $p=0,706$  и  $p=0,317$ ) соответственно (табл. 3).

Таблица 1

Параметр	Результаты
Общее количество пациентов (n), чел.	112
Возраст, лет	60,0 (57,5; 63,5)
Пол (м/ж)	32 / 80
Рост, см	170,0 (164; 173)
Вес, кг	79,0 (72,5; 90,0)
Индекс массы тела (ИМТ)	28,4 (26,25; 30,4)
Псориаз, n (%)	65 (58,0)
ИБС, n (%)	61 (54,5)
Артериальная гипертензия (АГ), n (%)	79 (70,5)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	2 (1,8)
Инсульт в анамнезе, n (%)	0

Клинико-демографические данные обследованных пациентов

Таблица 2  
Конечные точки наблюдения обследованных пациентов через 1 год

Параметр	Результаты
Общее количество пациентов (n), чел.	112
Наблюдение, дни	356
Госпитализация вследствие псориаза, n (%)	36 (32,1)
Сердечно-сосудистые госпитализации, n (%)	36 (32,1)
Смертельные случаи, n (%)	11 (9,8)
Другие госпитализации, n (%)	61 (54,5)
Инсульты, n (%)	0
Обострение псориаза, n (%)	39 (34,8)

Также не было различий при сравнении частот сердечно-сосудистых госпитализаций в группах ИБС / ИБС + псориаз ( $p=0,706$ ). Однако при сравнении 2-й группы (псориаза) и 3-й группы (ИБС + псориаз) во 2-й группе ожидаемо была показана более высокая частота госпитализаций от сердечно-сосудистых причин (11,5% против 53,8%,  $p<0,001^{***}$ ) (табл. 4).

Таблица 3

Сравнение клинико-демографических данных пациентов с ИБС и ИБС + псориаз

Параметр	ИБС, медиана (95%% ДИ)	ИБС + псориаз, медиана (95%% ДИ)	достоверность различий, p
Общее количество пациентов (n), чел.	47	13	
Возраст, лет	65 (59,5; 72)	59 (56; 63)	0,24
Пол, м/ж	19 / 28	5 / 8	0,31
Рост, см	170 (161,5 ± 177,5)	169,0 (162; 172)	0,56
Вес, кг	85,0 (80; 91,5)	80 (73; 90)	0,12
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,6 (28,85; 31,5)	28,5 (26,7; 30,4)	0,61
Псориаз, n (%)	0	13(100)	-
ИБС, n (%)	47(100)	13(100)	0,069
АГ, n (%)	46 (97,9)	11 (84,6)	0,053
Сахарный диабет (СД), n (%)	10 (21,3)	0 (0)	0,021
ИМ в анамнезе, n (%)	1 (2,1)	1 (7,7)	0,067
Инсульт в анамнезе, n (%)	0	0	-
Отдаленные конечные точки			
Госпитализации, n (%)	35 (74,5%)	9 (69,2%)	P=0,706
Сердечно-сосудистые госпитализации, n (%)	23 (48,9%)	7(53,8%)	P=0,755
Смерть, n (%)	9 (19,1%)	0 (0%)	0,088 (по хи-квадрат)
Инсульты, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Инфаркты миокарда, n (%)	1 (2,1%)	1(7,7%)	0,323 (хи-квадрат)

Таблица 4

Конечные точки наблюдения через 1 год при сравнении групп псориаз и ИБС + псориаз

Параметр	Псориаз	ИБС + псориаз	достоверность различий, p
Общее количество пациентов (n), человек	52	13	
Возраст, лет	61 (58;69)	59 (56;63)	0,46
Пол (м/ж)	28 / 25	5 / 8	0,34
Рост, см	168 (163; 172,2)	169 (162;172)	0,68
Вес, кг	75,5 (69; 85,5)	80 (73;90)	0,62
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м <sup>2</sup>	27,4 (24,7; 30,4)	28,5 (26,7; 30,4)	0,43
Псориаз, n (%)	52 (100)	13(100)	-
ИБС, n (%)	0	13(100)	-
Артериальная гипертензия (АГ), n (%)	22 (42,3)	11 (84,6)	0,007
Сахарный диабет (СД), n (%)	2 (3,8)	0 (0)	0,078
Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, n (%)	0 (0)	1 (7,7)	0,12
Инсульт в анамнезе, n (%)	0	0	-
Отдалённые конечные точки исследования			
Конечные точки, n (%)	28 (53,8%)	9 (69,2%)	0,317
Госпитализации, n (%)	6 (11,5%)	7(53,8%)	<0,001***
Сердечно-сосудистые госпитализации, n (%)	2 (3,8%)	0 (0%)	0,473 (Хи-квадрат)
Смерть, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	
Инсульты, n (%)	0 (0%)	1 (7,7%)	0,044* (Хи-квадрат)
Инфаркты миокарда, n (%)	34 (65,4%)	5(38,5%)	0,077

Частота смертельных исходов в группах ИБС и ИБС + псориаз не различалась ( $p=0,088$ ) при сравнении групп псориаз / ИБС + псориаз ( $p=0,473$ ). Частота инсультов также не различалась во всех трех группах, ни одного инсульта за время наблюдения во всех 3-х группах выявлено не было. Частота инфарктов миокарда не отличалась между группами ИБС и ИБС + псориаз ( $p=0,323$ ). Однако при сравнении групп псориаз и ИБС + псориаз была показана большая частота инсультов в группе комбинации заболеваний ( $p=0,044$ ).

Был определен тренд к увеличению частоты обострений псориаза, требующих госпитализации пациентов только с псориазом в сравнении с группой ИБС + псориаз ( $p=0,077$ ).

### Обсуждение

Псориаз является одним из наиболее распространенных дерматозов, значительно ухудшающим качество жизни пациентов. Имеется достаточно много данных о системном действии данного заболевания, сопровождающегося нарушением метаболизма и поражением органов и систем, таких как сердце, головной мозг, почки и др. [5]. Имеются доказательства того, что псориазу часто сопутствуют атеросклеротическое поражение сердца и сосудов, в частности, ИБС [3,6,8].

В нашем исследовании в паре ИБС / ИБС + псориаз среди факторов риска в группе ИБС был сахарный диабет, который чаще встречался, чем в группе ИБС + псориаз ( $p=0,021$ ). Однако, при сравнении в отношении отдаленных конечных сердечно-сосудистых точек и обострений псориаза достоверной разницы показано не было.

В небольшом белорусском исследовании были показаны особенности течения и характер взаимного влияния различных клинических форм псориаза и ИБС [1]. Изучались 130 пациентов с псориазом, ишемической болезнью сердца и их коморбидностью в возрасте 40-65 лет. У пациентов с комбинацией данных заболеваний достоверно чаще диагностировалось более низкое качество жизни и более тяжелое течение как псориаза, так и ишемической болезни сердца.

В нашем исследовании при сравнении групп псориаз и псориаз + ИБС среди факторов риска в группе коморбидности чаще встречались артериальная гипертензия по сравнению с группой псориаз ( $p=0,007$ ). При наблюдении в отдаленном периоде в группе ИБС + псориаз по

сравнению с группой псориаз чаще регистрировались такая конечная точка, как госпитализация при разных причинах ( $p<0,001$ ), и нарушение мозгового кровообращения ( $p=0,044$ ). В ретроспективном анализе болезни Маль и соавт. [4] было показано, что сочетание псориаза и ИБС чаще встречалось у пациентов в возрасте 41 года – 50 лет (40% пациентов) и 51 года – 59 лет – (30%). У таких больных чаще определялся и высокий уровень общего холестерина. Кроме того, при комбинации псориаза с ИБС частота обострений псориаза увеличивалась в 3 раза, что соответствует результатам наших исследований. Предполагается, что коморбидность псориаза и сердечно-сосудистых заболеваний может быть обусловлена наличием генетической предрасположенности и характерным тканевым сосудистым иммунным воспалением [8]. Joshi et al. (2018) с помощью методов визуализации обнаружили, что для пациентов с псориазом характерно наличие воспалительных изменений в интима аорты [12]. Также при обследовании более 115 пациентов с данным кожным заболеванием было установлено, что через 1 год на фоне лечения и улучшения состояния кожи происходило уменьшение выраженности воспаления в стенке сосудов. Кроме того, при эхокардиографическом обследовании у достоверно большего числа молодых здоровых пациентов с псориазом диагностирована диастолическая дисфункция левого желудочка по сравнению с контрольной группой [9].

Результаты проведенного нами исследования дают основание считать псориаз фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. На основании полученных данных можно рекомендовать проведение динамического диспансерного наблюдения пациентов для своевременного выявления и коррекции факторов риска и симптомов заболеваний сердечно-сосудистой системы и предупреждения развития их последствий.

Таким образом, в нашем исследовании было показано, что при анализе факторов риска сахарный диабет встречался чаще при сочетании ИБС + псориаз, чем только при ИБС, а артериальная гипертензия – в группе комбинации заболеваний по сравнению с группой псориаз. В то же время частота отдаленных (1 год) конечных точек в группах псориаз / ИБС / ИБС + псориаз не отличалась, а у больных с ИБС и псориазом достоверно увеличивалась частота госпитализаций и инсультов по сравнению с ИБС.

### Сведения об авторах статьи:

Аmineva Алла Маратовна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: amineva03@yandex.ru.

- Рахимова Розана Фанисовна** – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: R.r-7@mail.ru.
- Бадькова Елена Альбертовна** – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: Inurova@mail.ru.
- Еникеева Алина Мухаматдаутовна** – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: a.zalaldinovam@mail.ru.
- Шамуратов Мурат Нуриманович** – лаборант-исследователь управления научных исследований и разработок ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий». Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32. E-mail: shamuratov.murat@gmail.com.
- Газизова Люция Юлаевна** – врач-кардиолог ГБУЗ МЗРБ РКЦ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Кувыкина, 96. E-mail: aspicardio@gmail.com.
- Липова Елена Валериевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии с курсом клинической лабораторной диагностики МБУ ИНО ГНЦ РФ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА, руководитель Центра эстетической реабилитации и кожной патологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Адрес: г. Москва, ул. Маршала Невикова 23. E-mail: elipova97@icloud.com.
- Хисматуллина Зарема Римовна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: hzt07@mail.ru.
- Загидуллин Науфаль Шамилович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: znaufal@mail.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Брынина, А.В. Клинико-anamnestические особенности псориаза и ишемической болезнью сердца у лиц с коморбидной патологией / А.В. Брынина // Журнал Гродненского медицинского университета. – 2016. – №4. – С.81-85.
2. Буланов, Е.А. Некоторые особенности сердечно-сосудистого континуума у больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с псориазом / Е.А. Буланов, Г.С. Маль, Л.В. Силина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – №10. – С.84-86.
3. Кунгуров, Н.В. Псориатическая болезнь / Н.В. Кунгуров, Н.Н. Филимонкова, И.А. Тузанкина. – Екатеринбург: Издательство Уральского университета. Екатеринбург – 2009. – 248 с.
4. Маль, Г.С. Сердечно-сосудистый континуум у больных с псориазом осложненный ИБС. / Г.С. Маль, Л.В. Силина, Е.А. Буланов // Символ науки: международный научный журнал. – 2015. – №7. – С.145-147.
5. Мордовцев, В.Н. Заболевания кожи с наследственной предрасположенностью / В.Н. Мордовцев, П.М. Алиева, А.С. Сергеев. – Махачкала, Изд-во: ДНЦ РАН, 2002. – 260с
6. Парфенова, М.А. Показатели перекисного окисления липидов и системы анти-оксидантной защиты у больных псориазом и ишемической болезнью сердца при комплексном лечении с мексикором / М.А. Парфенова, И.И. Бобынцев, Л.В. Силина // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2012. – №4. – С.70-73.
7. Смирнова, И.О. Псориаз и сердечно-сосудистая коморбидность (обзор литературы) / И.О. Смирнова, И.С. Владимировна // Медицинский алфавит В.Н. – 2020. – №6. – С.18-21.
8. Псориаз, псориатический артрит, метаболические нарушения и сердечно-сосудистые заболевания. Что общего? / З.Р. Хисматуллина [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – Т.19, – №2. – С.137-145.
9. Echocardiographic evaluation of diastolic dysfunction in young and healthy patients with psoriasis: A case-control study / E. Gorga [et al.] // Monaldi Arch Chest Dis. – 2018. – №88. – P.15-19.
10. Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: A comparison with patients with psoriasis / J. Husted [et al.] // Arthritis Care & Research. – 2011. – Vol. 63, №12. – P.1729-1735.
11. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management / J. Takeshita [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2017. – №76. – P.393-403.
12. Association between aortic vascular inflammation and coronary artery plaque characteristics in psoriasis / AA. Joshi [et al.] // JAMA Cardiol. – 2018. – №3. – P. 949-956.

## REFERENCES

1. Brynina A. V. Clinical and anamnestic features of psoriasis and coronary heart disease in individuals with comorbidity. Journal of Grodno Medical University. 2016;(4):81-85. (In Russ).
2. Bulanov E.A., Mal G.S., Silina L.V. Some features of cardiovascular kontinuum in patients with coronary heart disease and psoriasis. International Journal of Applied and Basic Research. 2015;(10):84-86. (In Russ).
3. Kungurov N.V., Filimonkova N.N., Tuzankina I.A. Psoriatic disease. Ural University Publishing House. 2009:248. (In Russ).
4. Mal G.S., Silina L.V., Bulanov E.A. Cardiovascular continuum in patients with psoriasis complicated by ischemic heart disease. Symbol of Science: International Scientific Journal. 2015;(7):145-147. (In Russ).
5. Mordovtsev V.N. [et al.] Skin diseases with hereditary predisposition. 2002:260
6. Parfenova M.A., Bobyntsev I.I., Silina L.V. Indicators of lipid peroxidation and the antioxidant defense system in patients with psoriasis and coronary heart disease during complex treatment with Mexicor. Kursk scientific and practical bulletin "Man and his health". 2012;(4):70-73. (In Russ).
7. Smirnova I.O., Vladimirova I.S. Psoriasis and cardiovascular comorbidity (literature review). Medical alphabet V.N. 2020;(6):18-21. (In Russ).
8. Khismatullina Z.R. [et al.]. Psoriasis, psoriatic arthritis, metabolic disorders and cardiovascular diseases. What common? Klinicheskaya Dermatologia I Venerologia. 2020;19(2):137-145. (In Russ).
9. Gorga E. [et al.]. Echocardiographic evaluation of diastolic dysfunction in young and healthy patients with psoriasis: A case-control study. Monaldi Arch Chest Dis. 2018;(88):15-19.
10. Husted J. [et al.]. Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: A comparison with patients with psoriasis. Arthritis Care & Research. 2011;63(12):1729-1735.
11. Takeshita J. [et al.]. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. J Am Acad Dermatol. 2017;(76):393-403.
12. Joshi AA. [et al.]. Association between aortic vascular inflammation and coronary artery plaque characteristics in psoriasis. JAMA Cardiol. 2018;3(10):949-956.

Э.М. Юнусова<sup>1</sup>, Т.Р. Мухамадеев<sup>1</sup>, Б.А. Бакиров<sup>1</sup>, М.Н. Пономарева<sup>2</sup>  
**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОФТАЛЬМОПАТОЛОГИИ  
ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Уфа

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Тюмень

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) – это группа гемобластозов, протекающих с нарушениями миелопоэза. Достаточно часто при ХМПЗ встречаются упоминания о поражении тканей глаз. Но, несмотря на это, в литературе недостаточно информации о факторах, приводящих к развитию офтальмологических нарушений при данной патологии.

*Цель работы.* Определить предикторы офтальмопатологии при ХМПЗ.

*Материал и методы.* В исследование включены 78 пациентов с ХМПЗ (основная группа) и 61 доброволец без гемобластозов (контрольная группа). Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Всем обследованным проведена комплексная офтальмологическая и лабораторная диагностика.

*Результаты.* Патология глаз у больных ХМПЗ встречалась значительно чаще, чем у обследованных без гемобластозов (для переднего сегмента –  $p < 0,05$ ; для заднего сегмента –  $p < 0,01$ ). Уровень тромбоцитов при ХМПЗ был выше по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Глазные нарушения у пациентов развивались на фоне достоверного увеличения возраста и длительности заболевания ( $p < 0,05$ ).

*Выводы.* Зрелый возраст, длительное течение ХМПЗ, измененные лабораторные показатели крови могут являться возможными предикторами развития глазных нарушений у таких больных.

**Ключевые слова:** хронические миелопролиферативные заболевания, офтальмологические проявления, предикторы, зрелый возраст, длительное течение заболевания, тромбоциты.

E.M. Yunusova, T.R. Mukhamadeev, B.A. Bakirov, M.N. Ponomareva  
**PROGNOSIS OF OPHTHALMOPATHOLOGY  
IN CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE DISEASES**

Chronic myeloproliferative diseases (CMPD) are a group of hemoblastoses that occur with impaired myelopoiesis. Quite often there are mentions of damage to eye tissues in CMPD. But despite this, there is not enough information in the literature about the factors leading to the development of ophthalmological disorders in this pathology.

*The objective of the work is to determine the predictors of ophthalmopathy in CMPD.*

*Material and methods.* The study included 78 patients with CMPD (main group) and 61 volunteers without hemoblastoses (control group). The groups were comparable in gender and age. All the examined patients underwent comprehensive ophthalmological and laboratory diagnostics.

*Results.* Eye pathology in patients with CMPD was significantly more common than in those without hemoblastoses (for the anterior segment it was  $p < 0,05$ ; for the posterior segment it was  $p < 0,01$ ). Platelet levels in CMPD were higher compared to the control group ( $p < 0,05$ ). Eye disorders in patients developed against the background of a significant increase in the age and duration of the disease ( $p < 0,05$ ).

*Conclusions.* Mature age, prolonged course of CMPD, and altered laboratory blood counts may be possible predictors of the development of eye disorders in such patients.

**Key words:** chronic myeloproliferative diseases, ophthalmological manifestations, predictors, mature age, long-term course of disease, platelets.

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) – это обширная группа гемобластозов, характеризующаяся пролиферацией одной или нескольких линий миелопоэза вследствие мутаций в генетическом материале кроветворных клеток. Основные заболевания, входящие в структуру ХМПЗ: хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), истинная полицитемия (ИП) и эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ). Последние две нозологии по схожести патогенетических механизмов объединяются в одну обширную группу – Ph-негативные ХМПЗ. В целом патология носит системный характер, описаны случаи вовлечения в процесс тканей глаз [8,10,11].

Офтальмологические проявления, развивающиеся при гемобластозах, могут быть первичными (инфильтрация патологическими клетками, в частности лейкоэмическими),

также вторичными (на фоне гематологических сдвигов и проводимого лечения), причем считается, что вторичные поражения больше характерны именно для хронических пролиферативных заболеваний кроветворной ткани [1,10]. Согласно литературным данным при ХМПЗ наблюдается вовлечение в патологический процесс всех структур глаза, описаны как легкие точечные изменения, не влияющие на зрительные функции, так и серьезные обширные нарушения, приводящие к слепоте [7,11,12]. Поражение органа зрения при опухолевых заболеваниях крови может быть начальным проявлением, впоследствии приводящим к постановке основного диагноза, а также наблюдаться при рецидивах гемобластоза, что является плохим прогностическим признаком течения ХМПЗ [2,11]. Также имеются данные о том, что наличие офтальмо-

гических нарушений связано с продолжительностью жизни таких пациентов: пятилетняя выживаемость у пациентов с поражением глаз, по данным M.P. Seraly et al, была более чем в два раза ниже, чем у больных без характерной симптоматики со стороны органа зрения [8]. Несмотря на то, что учеными описаны различные глазные проявления при новообразованиях крови, на сегодняшний день недостаточно информации о каких-либо предрасполагающих факторах, влияющих на возникновение офтальмологических нарушений при таких заболеваниях, о возможной зависимости глазной симптоматики от измененных показателей крови, что своевременно позволило бы прогнозировать наступление нарушений со стороны органа зрения и, соответственно, повлиять на течение основного заболевания.

Цель исследования – определить предикторы офтальмопатологии при хронических миелопролиферативных заболеваниях.

#### **Материал и методы**

Нами было обследовано 78 пациентов с описанной выше группой гемобластозов, из них 27 (34,6%) мужчин и 51 (65,4%) женщина. Средний возраст больных составил  $53,5 \pm 1,7$  года. Контрольная группа состояла из 61 добровольца без какой-либо патологии кроветворной ткани, среди них 20 (32,8%) мужчин и 41 (67,2%) женщина. Средний возраст –  $48,5 \pm 2,1$  года. Всем пациентам было проведено комплексное офтальмологическое обследование, в том числе при помощи специальных неинвазивных методов диагностики, включающих оптическую когерентную томографию (ОКТ) с функцией ангиографии и ультразвуковое исследование глазного яблока и орбиты с доплерографией сосудов, а также лабораторное исследование крови (общий анализ крови и коагулограмма). Для сравнения частоты встречаемости поражения органа зрения с контрольной группой все пациенты с ХМПЗ были разделены на две подгруппы. В первую подгруппу вошли пациенты с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) – 55 (70,5%) человек, во вторую – с Ph-негативными ХМПЗ – 23 (29,5%) человека. Помимо этого, больные с ХМПЗ по результатам комплексной диагностики были разделены на группы по наличию и отсутствию наиболее часто встречающихся офтальмологических проявлений в переднем и заднем отрезках глаз.

Для оценки результатов использованы методы описательной статистики, для проверки нормальности распределения проведен тест Шапиро–Уилка. Поскольку распределе-

ние признаков в исследуемых группах не являлось нормальным, для их сравнения был применен тест Манна–Уитни.

Для оценки различия в группах по частоте встречаемости признаков был применен критерий «хи-квадрат» Пирсона. Статистический анализ выполняли с использованием прикладных компьютерных программ Microsoft Excel 2204 и RStudio 4.2.2. Достоверность различий считали установленной при  $p < 0,05$ .

#### **Результаты**

По результатам комплексного обследования у подавляющего большинства пациентов – 70 (89,7%) человек с ХМПЗ были выявлены изменения со стороны органа зрения. Офтальмологические проявления чаще встречались в заднем сегменте глаза. Наибольшее количество случаев нарушений в данном отделе глаза составила патология сетчатки и хориоидеи – у 38 (48,7%) пациентов, превалировали изменения калибра ретинальных сосудов – у 26 (33,3%), витреомакулярного интерфейса – у 16 (20,5%) и макулярной дегенерации – у 14 (17,9%). В переднем отделе глазного яблока у большинства пациентов (в основном при ХМЛ) были выявлены частые субконъюнктивальные кровоизлияния – у 22 (28,2%) пациентов и периорбитальный отек – у 15 (19,2%) пациентов.

По данным обследования лиц контрольной группы офтальмологические нарушения были найдены у 23 (37,7%) человек, изменения также были зафиксированы в обоих отделах глазного яблока. В переднем сегменте глаза превалировала катаракта – у 7 (11,5%) обследованных. Периорбитального отека и субконъюнктивальных кровоизлияний обнаружено не было. Случаи поражения заднего сегмента глазного яблока были представлены в основном изменением сосудистого калибра сетчатки – 6 (9,8%).

По результатам статистических исследований обнаружено, что патология переднего сегмента в первой (ХМЛ) и второй подгруппах (Ph-негативные ХМПЗ) пациентов встречалась достоверно чаще, чем у лиц контрольной группы ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,027$  соответственно). Установлено, что изменения в заднем отделе глаза обнаруживались также чаще в обеих подгруппах больных с ХМПЗ по сравнению с обследованными без гемобластозов ( $p = 0,004$  и  $p < 0,001$  соответственно). При этом патология сетчатой и сосудистой оболочек встречалась чаще с одинаковым уровнем достоверности в обеих подгруппах пациентов с ХМПЗ по сравнению с группой контроля

( $p < 0,001$ ). К тому же были обнаружены достоверные различия в лабораторных анализах больных по сравнению с обследованными без патологии кроветворения. Так, у пациентов с Rh-негативными миелопролиферативными заболеваниями уровень тромбоцитов был достоверно выше ( $752,0 \pm 71,8 \times 10^9/\text{л}$ ) по сравнению с группой контроля ( $281,1 \pm 8,3 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,001$ )).

По результатам сравнения групп больных с ХМПЗ по наличию и отсутствию поражения органа зрения у пациентов с частыми субконъюнктивальными кровоизлияниями в общем анализе крови был обнаружен достоверно более низкий уровень тромбоцитов по сравнению с теми пациентами, у которых данного клинического симптома не наблюдалось ( $285,0 \pm 44,3 \times 10^9/\text{л}$ ;  $492,5 \pm 44,7 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p = 0,0014$ ).

Патология сетчатки и хориоидеи была выявлена у больных с достоверно более высоким уровнем тромбоцитов в общем анализе крови ( $565,1 \pm 50 \times 10^9/\text{л}$ ;  $307,1 \pm 44,2 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p = 0,0002$ ).

Проанализировав анамнестические данные пациентов, было также установлено, что поражения органа зрения развивались на фоне достоверного увеличения возраста, а также длительности течения заболевания ( $p < 0,05$ ).

На основании полученных результатов нами были предложены и запатентованы в Федеральном институте промышленной собственности способы прогнозирования офтальмопатологии при ХМПЗ (патенты РФ на изобретения № 2798930 от 29.06.2023, № 2803230 от 11.09.2023, № 2803690 от 19.09.2023) [3,4,5].

### Обсуждение

Вторичные офтальмологические изменения при ХМПЗ могут развиваться вследствие ишемических, геморрагических и тромботических событий, возникающих при гемобластозах, а также на фоне длительного специфического лечения [1,7,12,14]. Обнаруженные достоверно чаще встречающиеся изменения в тканях глаз у пациентов с ХМПЗ по сравнению с группой контроля могут свидетельствовать о возникновении подобных изменений вследствие патологии гемопоэза. К тому же у лиц с ХМЛ достоверность нарушений в переднем отделе выше, что, скорее всего, говорит об окулотоксичности ингибиторов тирозинкиназы (ИТК).

Периорбитальный отек и частые субконъюнктивальные кровоизлияния были выявлены в большом количестве у лиц первой подгруппы; во второй подгруппе и группе контроля такие симптомы либо не были обнаружены, либо регистрировались в единичных случаях, что согласуется с литературными данными о влиянии ИТК, в частности иматиниба, на развитие у больных именно этих проявлений [9,13].

Проявления геморрагического синдрома при ХМПЗ мы наблюдали в виде частых субконъюнктивальных кровоизлияний. Как известно, при пролиферативных заболеваниях крови повышенная кровоточивость возникает вследствие тромбоцитопении. Так, нами была обнаружена тенденция к снижению тромбоцитов у пациентов с частыми гипосфагмами.

Зачастую при ХМПЗ также наблюдаются тромботические осложнения вследствие усиленной выработки факторов свертывания, агрегации форменных элементов [6].

В статье А. R. Rosental показано, что патология глазного дна (микроаневризмы, неоваскуляризация) у больных с гемобластозами возникла вследствие гипервязкости крови за счет тромбоцитоза [15]. Это также подтверждается и в нашей работе: у пациентов с достоверным увеличением уровня тромбоцитов была выявлена патология сетчатки и сосудистой оболочки, в том числе хориоидальная неоваскуляризация.

### Выводы

Полученные данные при клинико-функциональном обследовании пациентов: зрелый возраст, длительное течение ХМПЗ, достоверно измененные лабораторные показатели крови – могут являться возможными предикторами развития глазных нарушений у больных с данной группой гемобластозов. Прогнозирование офтальмопатологии по подобным критериям у таких пациентов может быть использовано любым врачом амбулаторно-поликлинического звена, что позволит предупредить нарушения зрительных функций и повысить качество жизни пациентов. Ввиду того, что поражение органа зрения при гемобластозах является неблагоприятным признаком заболевания, немаловажными являются своевременный прогноз и ранняя диагностика глазных изменений при ХМПЗ ввиду возможной взаимосвязи наличия таких проявлений и течения основного заболевания.

### Сведения об авторах статьи:

**Юнусова Эльвира Маратовна** – заочный аспирант кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: zainullina16@mail.ru.

**Мухаммадеев Тимур Рафаэльевич** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)275-97-65. E-mail: photobgmu@gmail.com.

**Бакиров Булат Ахатович** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347) 235-32-23. E-mail: bakirovb@gmail.com.

**Пономарева Мария Николаевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой офтальмологии института клинической медицины ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. E-mail: mariyponomareva@yandex.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гемобласты. Особенности поражения глаз / Л. Ф. Руднева [и др.] – Тюмень: Коновалов И. С., 2020. – 90 с.
2. Клинические проявления и механизмы развития поражения глаз при гемобластазах / Н. Ю. Юсеф [и др.] // Офтальмология. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 528-535. – DOI 10.18008/1816-5095-2023-3-528-535.
3. Способ прогнозирования наличия патологии хориокапилляров в проекции макулярной области при хронических миелолипролиферативных заболеваниях: патент № 2798930 С1 Рос. Федерация; заявл. 30.12.2022; опубл. 29.06.2023. Бюл. № 19. 8 с.
4. Способ прогнозирования наличия офтальмологических нарушений при хроническом миелоидном лейкозе: патент № 2803230 С1 Рос. Федерация; заявл. 17.01.2023; опубл. 11.09.2023 Бюл. № 26. 7 с.
5. Способ прогнозирования наличия патологии витреомакулярного интерфейса при хроническом миелоидном лейкозе: патент № 2803690 С1 Рос. Федерация; заявл. 17.01.2023; опубл. 19.09.2023 Бюл. № 26. 8 с.
6. Проблема тромботических осложнений при Ph-негативных миелолипролиферативных новообразованиях / Е. В. Ефремова [и др.] // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2022. – Т. 8, № 1. – С. 19-28. – DOI 10.34883/PL2022.8.1.002.
7. Современные представления об офтальмологических проявлениях хронических миелолипролиферативных новообразований / Л. К. Мошетова [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2023. – Т. 78, № 3. – С. 208-212. – DOI 10.15690/vramn2277.
8. A unique case of chronic myeloid leukemia presenting as monocular vision loss with unilateral retinopathy / M. P. Seraly [et al.] // Am. J. Ophthalmol. Case Rep. – 2019. – V. 14. – P. 67-69. doi: 10.1016/j.ajoc.2019.02.003.
9. Imatinib-induced ophthalmological side-effects in GIST patients are associated with the variations of EGFR, SLC22A1, SLC22A5 and ABCB1 / H. B. Qiu [et al.] // Pharmacogenomics J. – 2018. – Vol. 18, № 3. – P. 460-466. doi: 10.1038/tpj.2017.40.
10. Liisborg C. Ocular manifestations in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms / C. Liisborg, H. C. Hasselbalch, T. L. Sorensen // Cancers (Basel). – 2020. – Vol. 12, № 3:573. doi: 10.3390/cancers12030573.
11. Ophthalmologic manifestations as initial presentation of patients with chronic myeloid leukemia: report of two cases / S. F. Mohamed [et al.] // Case Rep. Oncol. 2020; 13 (1): 7-11. doi: 10.1159/000504928.
12. Ophthalmologic manifestations as the initial presentation of chronic myeloid leukemia: A review / M. A. Yassin [et al.] // Surv. Ophthalmol. – 2022. – V. 67., № 2. – P. 530-543. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.07.001.
13. Pretel-Irazabala M. Adverse skin effects of imatinib, a tyrosine kinase inhibitor / M. Pretel-Irazabala, A. Tuneu-Vallsb, N. Ormaechea-Pérezb // Actas Dermo-Sifiliográficas. – 2014. – Vol. 105. – P. 655-662. DOI: 10.1016/j.adengl.2014.07.010.
14. Chronic myeloid leukaemia presenting as bilateral retinal haemorrhages with multiple retinal infiltrates / P. R. Rane [et al.] // J. Clin. Diagn. Res. – 2016. – V. 10., № 5. – P. 4-5. doi: 10.7860/JCDR/2016/18215.7822.
15. Rosenthal A. R. Ocular manifestations of leukemia / A. R. Rosenthal // Ophthalmology. 1983 Aug;90(8):899-905. doi: 10.1016/s0161-6420(83)80013-x.

## REFERENCES

1. Rudneva L.F. [et al.] Gemoblastozy. Osobennosti porazheniya glaz (Hemoblastosis. Features of eye damage). Tyumen': Konovalev I. S. 2020:90. (In Russ).
2. Yusef N. Yu. [et al.] Clinical manifestations and mechanisms of development of eye damage in hemoblastosis. Ophthalmology.2023;20(3): 528-535. (In Engl). DOI 10.18008/1816-5095-2023-3-528-535.
3. Sposob prognozirovaniya nalichija patologii horiokapilljarov v proekcii makuljarnoj oblasti pri hronicheskikh mieloproliferativnyh zabolevanijah (A method for predicting the presence of choriocapillary pathology in the projection of the macular area in chronic myeloproliferative diseases): patent № 2798930 C1 Ros. Federacija; zajavl. 30.12.2022; opubl. 29.06.2023; Bjul. 19:8. (in Russ).
4. Sposob prognozirovaniya nalichija oftalmologicheskikh naruszenij pri hronicheskom mieloidnom lejkoze (Method of predicting the presence of ophthalmic disorders in chronic myeloid leukemia): patent № 2803230 C1 Ros. Federacija; zajavl. 17.01.2023; opubl. 11.09.2023; Bjul. № 26:7 (in Russ).
5. Sposob prognozirovaniya nalichija patologii vitreomakuljarnogo interfejsa pri hronicheskom mieloidnom lejkoze (Method of predicting the presence of pathology of the vitreomacular interface in chronic myeloid leukemia): patent № 2803690 C1 Ros. Federacija; zajavl. 17.01.2023; opubl. 19.09.2023; Bjul. № 26:8 (in Russ).
6. Efreмова E. V. [et al.] Problems of thrombotic events in PH-negative myeloproliferative neoplasms. Hematology. Transfusiology. Eastern Europe. 2022; 8(1):19-28. (in Russ).
7. Moshetova L. K. [et al.] Contemporary interpretations of ophthalmological manifestations of chronic myeloproliferative neoplasms. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.2023;78(3):208-212. (in Russ). DOI 10.15690/vramn2277.
8. Seraly M. P. [et al.] A unique case of chronic myeloid leukemia presenting as monocular vision loss with unilateral retinopathy. Am. J. Ophthalmol. Case Rep. 2019;(14):67-69. (In Engl). DOI 10.1016/j.ajoc.2019.02.003.
9. Qiu H. B. [et al.] Imatinib-induced ophthalmological side-effects in GIST patients are associated with the variations of EGFR, SLC22A1, SLC22A5 and ABCB1. Pharmacogenomics J. 2018;18(3):460-466. (In Engl). DOI 10.1038/tpj.2017.40.
10. Liisborg C., Hasselbalch H. C., Sorensen T. L. Ocular manifestations in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. Cancers (Basel). 2020;12(3):573. (In Engl). DOI 10.3390/cancers12030573.
11. Mohamed S. F. [et al.] Ophthalmologic manifestations as initial presentation of patients with chronic myeloid leukemia: report of two cases. Case Rep. Oncol. 2020;13(1):7-11. (In Engl). DOI 10.1159/000504928.
12. Yassin M. A. [et al.] Ophthalmologic manifestations as the initial presentation of chronic myeloid leukemia: A review. Surv. Ophthalmol. 2022;67(2):530-543 (In Engl). DOI 10.1016/j.survophthal.2021.07.001.
13. Pretel-Irazabala M., Tuneu-Vallsb A., Ormaechea-Pérezb N. Adverse skin effects of imatinib, a tyrosine kinase inhibitor. Actas Dermo-Sifiliográficas. 2014;(105):655-662. (In Engl). DOI 10.1016/j.adengl.2014.07.010.
14. Rane P. R. [et al.] Chronic myeloid leukaemia presenting as bilateral retinal haemorrhages with multiple retinal infiltrates. J. Clin. Diagn. Res. 2016;10(5):4-5. (In English). DOI 10.7860/JCDR/2016/18215.7822.
15. Rosenthal A. R. Ocular manifestations of leukemia. Ophthalmology. 1983;90(8):899-905. (In Engl). DOI 10.1016/s0161-6420(83)80013-x.

Д.А. Солдатов<sup>1</sup>, Ю.Б. Хаманова<sup>1</sup>, А.У. Сабитов<sup>1</sup>, А.А. Шарова<sup>1</sup>, М.В. Холманских<sup>1</sup>,  
Н.А. Бацкалевич<sup>1</sup>, Л.Т. Гильмутдинова<sup>2</sup>, А.В. Тутельян<sup>3,4</sup>, Г.М. Хасанова<sup>2</sup>

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛБЕНДАЗОЛА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОПИСТОРХОЗЕ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Екатеринбург

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Уфа

<sup>3</sup>ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, г. Москва

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

Известно, что дегельминтизация при хроническом описторхозе не всегда приводит к полному клиническому выздоровлению человека, а дисбаланс в иммунной системе сохраняется на долгий срок после избавления от инвазии.

*Цель* – оценить клинико-лабораторную эффективность применения альбендазола в лечении описторхозной инвазии.

*Материал и методы.* Учитывая выявленные изменения иммунного статуса при хроническом описторхозе, была проведена сравнительная оценка клинико-иммунологической эффективности альбендазола в лечении хронического описторхоза. В исследовании участвовали 2 группы. Первую группу составили 30 пациентов, получавших альбендазол. Во вторую группу вошли 32 пациента, лечившихся празиквантелом. Лабораторная диагностика описторхозной инвазии осуществлялась методом толстого мазка по Като под целлофаном и/или билиовоскопии.

*Результаты.* Клинический эффект альбендазола заключался в трехкратном снижении частоты (20% против 63%,  $\chi^2=4.2$ ,  $p=0.04$ ) и уменьшении продолжительности астеновегетативного синдрома до трех месяцев ( $\chi^2=4.5$ ,  $p=0.03$ ) при урежении диспепсических проявлений (13,3% против 37,5%,  $\chi^2=3.9$ ,  $p=0.04$ ) в сравнении с группой пациентов, получавших празиквантел.

*Выводы.* Установлена клинико-иммунологическая эффективность альбендазола при лечении описторхозной инвазии: назначение препарата приводит к паразитологическому выздоровлению, купированию симптомов и нормализации показателей иммунного статуса.

**Ключевые слова:** хронический описторхоз, альбендазол, иммунитет.

D.A. Soldatov, Y.B. Khamanova, A.U. Sabitov, A.A. Sharova, M.V. Kholmanskikh,  
N.A. Batskalevich, L.T. Gilmutdinova, A.V. Tutelyan, G.M. Khasanova

## CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICACY OF ALBENDAZOLE IN CHRONIC OPISTHORCHIASIS

It is known that deworming in chronic opisthorchiasis does not always lead to a complete clinical recovery of a person, and an imbalance in the immune system persists for a long time after getting rid of the invasion.

*The objective* is to evaluate the clinical and laboratory efficacy of albendazole in the treatment of opisthorchiasis invasion.

*Material and methods.* Taking into account the revealed changes in the immune status in chronic opisthorchiasis, a comparative assessment of the clinical and immunological efficacy of albendazole in chronic opisthorchiasis was carried out. The study involved 2 groups. The first group consisted of 30 patients receiving albendazole. The second group included 32 patients treated with praziquantel. Laboratory diagnosis of opisthorchiasis invasion was carried out using a Kato thick-smear technique with cellophane and/or biliovoscopy.

*Results.* The clinical effect of albendazole was a threefold decrease in frequency (20% vs. 63%,  $\chi^2=4.2$ ,  $p=0.04$ ) and a decrease in the duration of asthenovegetative syndrome to three months ( $\chi^2=4.5$ ,  $p=0.03$ ) with a reduction in dyspeptic manifestations (13.3% vs. 37.5%,  $\chi^2=3.9$ ,  $p=0.04$ ) – in comparison with the group of patients receiving praziquantel.

*Conclusions.* The clinical and immunological efficacy of albendazole in the treatment of opisthorchiasis invasion has been established: the administration of the drug leads to parasitological recovery, relief of symptoms, and normalization of immune status indicators.

**Key words:** chronic opisthorchiasis, albendazole, immunity.

Клиническая картина описторхоза варьирует от полного отсутствия каких-либо видимых симптомов до развития серьезных проявлений на фоне различных осложнений [6]. Патогенетические механизмы хронического описторхоза связаны с множеством различных процессов: воспаление и разрастание клеточной ткани, связанные с воздействием паразитов, нарушение антиоксидантной защиты, реологии желчи, кроме того, может развиваться и вторичная инфекция в желчных путях [1, 4]. Отдельной проблемой является формирование холангиокарциномы при хроническом описторхозе [7]. Канцерогенез связан с механическим повреждением слизистой паразитами,

нарушением иммунной реактивности и токсическими процессами [1]. Химиотерапия описторхоза основана на использовании празиквантела, который в основном воздействует на половозрелые особи паразита. Учитывая дозозависимый эффект празиквантела, высокую токсичность, широкий спектр противопоказаний [1,4], возможность формирования резистентности, актуальным следует считать поиск альтернативных способов терапии. Альбендазол (саноксал), противопаразитарное средство с широким спектром действия из группы бензимидазолов, воздействует на организм паразита, подавляя полимеризацию бета-тубулина. В результате клетки ки-

шечного тракта червей разрушаются и биохимические процессы у гельминта изменяются [4]. Установлена эффективность данного препарата в отношении трематод.

Цель нашей работы – оценить клинико-лабораторную эффективность применения альбендазола в лечении описторхозной инвазии.

### Материал и методы

Под наблюдением находилось две группы: первую группу сформировали 30 пациентов (средний возраст составил  $39,2 \pm 2,1$  года), получавших альбендазол (торговое название «Саноксал»). Регистрационный № препарата: ЛСР – 008052/08 от 10.10.08). Альбендазол применялся по схеме согласно рекомендациям J.Y. Chai (2021) [15] – 400 мг два раза в сутки в течение семи дней. Вторую группу составили 32 пациента (средний возраст –  $42,1 \pm 2,3$  года), лечившихся празиквантелом, который назначался по следующей схеме: 65 мг/кг, каждые 4 часа после еды (в 3 приёма), в течение 1 дня [16]. В первой группе на следующий день после окончания приёма альбендазола (саноксала) или празиквантела (билтрицида) пациентам проводилось дуоденальное зондирование с гелинтинтоскопией желчи. Критериями дегельминтизации являлись отрицательные результаты 3-кратной копроовоскопии и однократной билиовоскопии, проводимых через 4 и 12 месяцев после специфического лечения.

Диагноз описторхоза устанавливался на основании клинико-эпидемиологических данных и верифицировался обнаружением яиц *Opisthorchis felinus* в кале и/или дуоденальном содержимом. Пациентам обеих групп было проведено иммунологическое исследование крови в динамике терапии.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст старше 18 лет; впервые установленный диагноз хронического описторхоза, антигельминтная терапия ранее не проводилась; обнаружение в кале и желчи яиц *Opisthorchis felinus*; согласие на добровольную дегельминтизацию и тестирование.

Критерии исключения больных из исследования: наличие другой сопутствующей паразитарной патологии; различные поражения печени, не связанные с описторхозом; приём токсичных для печени препаратов за полгода до проведения исследования; алкоголизм; хеликобактериоз; беременность или период лактации; острые инфекции за три месяца до проведения исследования.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ «AtteStat», версия 12.5, описание коли-

чественных признаков проводилось с использованием параметрических и непараметрических методов. Для сравнительного анализа параметрических переменных применен критерий Стьюдента; для качественных данных – критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса (если ожидаемая частота, соответствующая нулевой гипотезе более 5), точного двустороннего критерия Фишера (если ожидаемое явление принимает значение менее 5). Критический уровень значимости «р» был принят равным  $<0,05$ .

### Результаты и обсуждения

До назначения альбендазола и празиквантела в обеих группах регистрировались следующие клинические синдромы: в первой группе холангиохолецистит выявлен у 66,6% человек, холангиогепатит – у 45,8%, панкреатит – у 29,1%, гастродуоденит – у 20,8% пациентов, а аллергическим кожным синдромом страдали 16,6% человек. Во второй группе холангиохолецистит наблюдался у 63,3% человек, холангиогепатит – у 46,6%, панкреатит – у 30,0% больных, гастродуоденит – у 26,6%, аллергический кожный синдром – у 20,0%. Клинические синдромы были сопоставимы до лечения и встречались с одинаковой частотой ( $p \geq 0,05$ ). Как видно из табл. 1, после специфического лечения во второй группе астеновегетативный синдром встречался чаще (63,3%) в сопоставлении с первой группой (20,0%,  $p < 0,05$ ). Диспепсические явления в виде тошноты наиболее часто встречались во второй группе (37,5%) в сравнении с первой группой (13,3%,  $p < 0,05$ ).

Таблица 1  
Резидуальные явления у пациентов с хроническим описторхозом после лечения альбендазолом и празиквантелом

Резидуальные явления после антипаразитарного лечения	I группа: альбендазол (n=30)	II группа: празиквантел (n=32)
Астеновегетативный синдром, %	20,0	63,3*
Тошнота, %	13,3	37,5*
Боли в околопупочной области, %	6,7	–
Боли в эпигастральной области, %	–	12,5
Боли и тяжесть в правом подреберье, %	–	18,7*
Жидкий стул, %	–	6,25

Примечание. \* $p < 0,05$  – уровень достоверности различий между группами.

У пациентов, принимавших празиквантел, отмечались боли и тяжесть в правом подреберье (18,7%,  $p < 0,05$ ). Сразу после лечения пациентов обеих групп проведён качественный анализ определения яиц в кале и дуоденальном содержимом. Наличия яиц *Opisthorchis felinus* не было зафиксировано как у пациентов, лечившихся альбендазолом, так и принимавших празиквантел. У пациентов I группы через 4 месяца диспансерного

наблюдения сохранялась клиническая симптоматика в виде: общей слабости (20,0%), головокружения (16,6%), тошноты (16,6%), изжоги (3,3%) и у 6,7% в кале повторно выявлялись яйца *Opisthorchis felinus*.

У пациентов II группы наиболее значимыми резидуальными явлениями были: общая слабость (31,2%), изжога (18,7%) ( $p < 0,05$ ), тяжесть в правом подреберье (15,6%), у 12,5% пациентов повторно выявлялись яйца *Opisthorchis felinus* (табл. 2).

Таблица 2  
Резидуальные явления через 4 месяца после антипаразитарного лечения у пациентов с хроническим описторхозом

Резидуальные явления	I группа: альбендазол (n=30)	II группа: празиквантел (n=32)
Общая слабость, %	20,0	31,2
Головокружение, %	16,6	6,25
Тошнота, %	16,6	9,3
Изжога, %	3,3	18,7*
Тяжесть в правом подреберье, %	6,7	15,6
Яйца <i>Opisthorchis felinus</i> , %	6,7	12,5

\* $p < 0,05$  – уровень достоверности различий между группами.

Через 12 месяцев диспансерного наблюдения у пациентов первой группы сохранялись резидуальные явления в виде: общей слабости и тяжести в правом подреберье (6,7%), а также изжоги (10,0%). У пациентов второй группы в клинической картине оставались: общая слабость (31,2 %) ( $p < 0,05$ ), вздутие живота (12,5%) и боли в эпигастральной области (6,25%) в результате нарушения диеты. В первой группе после трёхкратной копроовоскопии с интервалом в 7 дней, а также после однократной билиовоскопии яйца *Opisthorchis felinus* выявлены не были, во второй группе сохранялась положительная копроовоскопия у 12,5% пациентов (табл. 3).

Таблица 3  
Резидуальные явления, произошедшие через 12 месяцев после антипаразитарного лечения у пациентов с хроническим описторхозом

Резидуальные явления	I группа: альбендазол (n=30)	II группа: празиквантел (n=32)
Общая слабость, %	6,7	31,2*
Тяжесть в правом подреберье, %	6,7	–
Изжога, %	10,0	6,25
Вздутие живота, %	3,3	12,5
Боли в эпигастральной области, %	–	6,25
Яйца <i>Opisthorchis felinus</i> , %	–	12,5

\* $p < 0,05$  – уровень достоверности различий между группами.

Клинический эффект альбендазола заключался в трёхкратном снижении частоты (20% против 63%,  $\chi^2=4,2$ ,  $p=0,04$ ) и уменьшении продолжительности астеновегетативного синдрома до трех месяцев ( $\chi^2=4,5$ ,  $p=0,03$ ) при урежении диспепсических проявлений (13,3% против 37,5%,  $\chi^2=3,9$ ,  $p=0,04$ ) в сравнении с группой пациентов, получавших празикван-

тел. Отмечена и паразитологическая эффективность препарата альбендазол.

Элиминация паразитов не всегда приводит к полному клиническому выздоровлению человека, а дисбаланс в иммунной системе сохраняется на долгий срок после избавления от инвазии [17, 18]. Наше исследование выявило, что иммунная перестройка при хроническом описторхозе проявлялась: лимфоцитозом ( $2,22 \pm 0,26 \times 10^9/\text{л}$ ), моноцитозом ( $0,56 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$ ), эозинофилией ( $0,30 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$ ), гипериммуноглобулинемией (Ig M  $1,81 \pm 0,57$  г/л, Ig G  $15,1 \pm 1,61$  г/л и ЦИК  $95,7 \pm 3,99$  ЕД/л) на фоне снижения CD3<sup>+</sup>-клеток ( $1,22 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$ ) и НСТ-теста ( $15,1 \pm 2,04\%$ ).

На фоне приема альбендазола показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета не отличались от нормативных данных ( $p \geq 0,05$ ) за исключением уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), который оставался повышенным ( $82,1 \pm 2,98$  ЕД/л,  $p=0,03$ ), сохранялся низким резерв кислород-зависимого киллинга ( $22,7 \pm 2,43\%$  в сравнении с группой здоровых доноров,  $p=0,01$ ).

У больных второй группы после лечения празиквантелом отмечалась эозинофилия ( $0,42 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p=0,02$ ) в сравнении с больными первой группы ( $p=0,03$ ). Также в этой группе сохранялся повышенный уровень Ig M ( $1,82 \pm 0,11$  г/л,  $p=0,04$ ), Ig G ( $16,1 \pm 1,77$  г/л,  $p=0,02$ ) и высокий уровень ЦИК ( $102,4 \pm 4,27$  ЕД/л,  $p=0,02$ ) в сопоставлении с первой группой. В клеточном звене иммунитета сохранялась лимфопения за счет CD 4<sup>+</sup>, CD 8<sup>+</sup>-клеток в сопоставлении с показателями здоровых лиц ( $p \leq 0,05$ ). В фагоцитарном звене иммунитета наименьший уровень НСТ-теста выявлялся во второй группе после лечения празиквантелом в сопоставлении с показателями первой группы ( $14,2 \pm 2,31\%$  против  $22,7 \pm 2,43$ ,  $p=0,047$ ) (табл. 4). Следует отметить, что эффективность классических методов лечения составляет 64-80%, однако хронический описторхоз может часто рецидивировать и требовать повторного лечения [3,5]. При благоприятном внешнем клиническом состоянии хронический описторхоз может вызывать изменения соматических физиологических реакций, в том числе иммунного статуса, иногда сопровождается онкологической и ядерно-патологической трансформациями клеток [10-13]. Учитывая выявленные изменения иммунного статуса при хроническом описторхозе, имеющиеся публикации Н.Д. Ющука с соавт., 2007 и Е. Abate et al., 2015 об опыте применения противопаразитарного

и противопрозоидных средств из группы бензимидазолов и влиянии на показатели иммунной реактивности при эхинококкозе, и клонорхозе, выражавшиеся в стабилизации

показателей гуморального и Т-клеточного иммунитета, в качестве альтернативной терапии нами использовался саноксал (МНН альбендазол).

Таблица 4

Иммунологическая картина у больных с хронической формой описторхоза (до и после антипаразитарного лечения)

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	До лечения, М $\pm\sigma$		После лечения, М $\pm\sigma$		Здоровые люди, М $\pm\sigma$ (n=20)
	I группа: альбендазол (n=30)	II группа: празиквантел (n=32)	I группа: альбендазол (n=30)	II группа: празиквантел (n=32)	
Лейкоциты	7,44 $\pm$ 0,53	7,40 $\pm$ 0,46	7,39 $\pm$ 0,49	7,46 $\pm$ 0,57	7,50 $\pm$ 0,54
Лимфоциты	2,22 $\pm$ 0,26	2,35 $\pm$ 0,34	2,29 $\pm$ 0,24	2,19 $\pm$ 0,33	2,41 $\pm$ 0,23
Моноциты	0,54 $\pm$ 0,07	0,56 $\pm$ 0,08	0,45 $\pm$ 0,09	0,54 $\pm$ 0,07	0,58 $\pm$ 0,04
Гранулоциты	4,46 $\pm$ 1,23	4,23 $\pm$ 1,21	4,33 $\pm$ 1,25	4,31 $\pm$ 1,18	4,21 $\pm$ 0,98
Эозинофилы	0,22 $\pm$ 0,03	0,30 $\pm$ 0,06	0,32 $\pm$ 0,04	0,42 $\pm$ 0,07 <sup>*1/2</sup>	0,29 $\pm$ 0,02
Ig M, г/л	1,81 $\pm$ 0,57 <sup>*1</sup>	1,77 $\pm$ 0,59 <sup>*1</sup>	1,25 $\pm$ 0,09	1,82 $\pm$ 0,11 <sup>*1/2</sup>	1,24 $\pm$ 0,09
Ig G, г/л	14,8 $\pm$ 1,65 <sup>*1</sup>	15,1 $\pm$ 1,61 <sup>*1</sup>	13,5 $\pm$ 1,69	16,1 $\pm$ 1,77 <sup>*1</sup>	12,9 $\pm$ 1,02
Ig E общ., МЕ/мл	69,1 $\pm$ 3,34	75,4 $\pm$ 3,39	72,8 $\pm$ 3,88	70,5 $\pm$ 3,71	73,2 $\pm$ 3,94
ЦИК, Ед.	95,7 $\pm$ 3,99 <sup>*1</sup>	91,4 $\pm$ 3,17 <sup>*1</sup>	82,1 $\pm$ 2,98 <sup>*1</sup>	102,4 $\pm$ 4,27 <sup>*1/2</sup>	54,2 $\pm$ 3,11
(CD19+)	0,21 $\pm$ 0,04	0,24 $\pm$ 0,05	0,22 $\pm$ 0,03	0,17 $\pm$ 0,04 <sup>↓*</sup>	0,27 $\pm$ 0,02
(CD3+)	1,26 $\pm$ 0,05	1,22 $\pm$ 0,05	1,27 $\pm$ 0,07	1,28 $\pm$ 0,06	1,24 $\pm$ 0,13
(CD4+)	0,58 $\pm$ 0,05	0,59 $\pm$ 0,06	0,65 $\pm$ 0,04	0,51 $\pm$ 0,03 <sup>↓*</sup>	0,76 $\pm$ 0,19
(CD8+)	0,51 $\pm$ 0,02 <sup>↓*</sup>	0,49 $\pm$ 0,02 <sup>↓*</sup>	0,55 $\pm$ 0,03	0,53 $\pm$ 0,03 <sup>↓*</sup>	0,59 $\pm$ 0,11
ИРИ	1,13 $\pm$ 0,19 <sup>↓*</sup>	1,20 $\pm$ 0,21 <sup>↓*</sup>	1,18 $\pm$ 0,19 <sup>↓*</sup>	0,96 $\pm$ 0,16 <sup>↓*</sup>	1,46 $\pm$ 0,65
НК-клетки	0,30 $\pm$ 0,02	0,32 $\pm$ 0,02	0,31 $\pm$ 0,03	0,36 $\pm$ 0,07 <sup>↑*</sup>	0,28 $\pm$ 0,04
НСТ стим., %	18,7 $\pm$ 2,21 <sup>↓*</sup>	15,1 $\pm$ 2,04 <sup>↓*</sup>	22,7 $\pm$ 2,43 <sup>↓*</sup>	14,2 $\pm$ 2,31 <sup>↓*</sup>	28,1 $\pm$ 2,78
БАЛ, %	56,5 $\pm$ 3,24 <sup>*1</sup>	54,1 $\pm$ 3,14 <sup>*1</sup>	48,1 $\pm$ 3,41	59,3 $\pm$ 4,03 <sup>*1/2</sup>	46,7 $\pm$ 3,34
ПАМ, %	70,4 $\pm$ 2,81 <sup>*1</sup>	67,2 $\pm$ 2,33 <sup>*1</sup>	62,1 $\pm$ 2,98	69,7 $\pm$ 4,11 <sup>*1</sup>	57,4 $\pm$ 3,97
ПАН, %	85,5 $\pm$ 3,15	87,2 $\pm$ 3,65	87,5 $\pm$ 4,02	81,4 $\pm$ 4,44	83,1 $\pm$ 4,59

Примечание. \*<sup>1</sup> уровень достоверности различий с группой здоровых лиц; \*<sup>2</sup> p<0,05 уровень достоверности различий между показателями первой и второй групп после антипаразитарного лечения; ИРИ – иммунорегуляторный индекс; БАЛ – бактерицидная активность лейкоцитов; ПАМ – поглотительная активность моноцитов; ПАН – поглотительная активность нейтрофилов

Таким образом, в ходе исследования у наших пациентов использование альбендазола обеспечивало формирование полноценного фагоцитарного (бактерицидная активность лейкоцитов (48,1 $\pm$ 3,41; p<0,05)) и поглотительная активность моноцитов (62,1 $\pm$ 2,98; p<0,05)) и клеточно-опосредованного ответа (цитотоксические лимфоциты (0,55 $\pm$ 0,03; p<0,05)) на антигенное воздействие *Opisthorchis felinus*, приво-

дящее к нормализации иммунной картины у пациентов с хронической формой описторхоза.

### Выводы

Установлена клинико-иммунологическая эффективность альбендазола в лечении описторхозной инвазии: назначение препарата приводит к паразитологическому выздоровлению, купированию симптомов и нормализации показателей иммунного статуса.

### Сведения об авторах статьи:

**Солдатов Дмитрий Анатольевич** – ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес: 620014, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. E-mail: kafdrdi@gmail.com.

**Хаманова Юлия Борисовна** – д.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес: 620014, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. E-mail: yngi@inbox.ru.

**Сабитов Алейба Усманович** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес: 620014, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. E-mail: kafdrdi@gmail.com.

**Шарова Анна Алексеевна** – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес: 620014, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. E-mail: sharova1977@mail.ru

**Холманских Марина Владимировна** – главный внештатный инфекционист Свердловской области, адрес: 620014, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. E-mail: kafdrdi@gmail.com.

**Бацкалевич Наталия Александровна** – к.м.н., заместитель главного врача по инфекционной службе ГАУЗ СО «ГКБ № 40» Адрес: 620043, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская 189/8. E-mail: fpkinf23@gmail.com.

**Гильмутдинова Лира Талгатовна** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации, физической терапии и спортивной медицины с курсом ИДПО, директор НИИ восстановительной медицины и курортологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gilmutdinova23@mail.ru.

**Тутельян Алексей Викторович** – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. лабораторией инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а. E-mail: biotav@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2706-6689.

**Хасанова Гузель Миргасимовна** – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gmhasanova@bashgmu.ru.

### ЛИТЕРАТУРА

- Афтаева, Л. Н. Описторхоз в аспекте тяжелых осложнений / Л. Н. Афтаева, В. Л. Мельников, М. В. Никольская // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2018. – №4(48). – С. 160-172.
- Белов, Г. Ф. О клинической классификации описторхоза / Г. Ф. Белов, Ф. А. Фейгинова // Вопросы клинической и экспериментальной гастроэнтерологии. – Новосибирск, 1969. – Т. 46. – С. 289-292.

3. Белозёров, Е. С. Описторхоз / Е. С. Белозёров, Е. П. Шувалова. – Л.: Медицина, 1981. – 128 с.
4. Озерецковская, Н. Н. Хронический описторхоз / Н. Н. Озерецковская, В. Г. Бычков, Н. И. Скарედнов // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1985. – №5. – С. 3-11.
5. Описторхоз у взрослых: Национальные клинические рекомендации / И. В. Шестакова, И. В. Малов, В. Г. Кузнецова [и др.]. – М.: Федеральная медицинская электронная библиотека, 2014. – 54 с.
6. Кузнецова, В. Г. Описторхоз в клинической практике врача-инфекциониста / В. Г. Кузнецова, Е. И. Краснова, Н. Г. Патурина // Лечащий врач. – 2013. – №6. – С. 74.
7. Карбышева, Н.В. Описторхозная инвазия – предиктор органной патологии / Н. В. Карбышева, М. А. Никулина, И. Н. Киушкина // Журнал инфекционной патологии. – 2011. – Т. 18, №3-4. – С. 47-50.
8. Клинические маски паразитарных болезней / Н. И. Тумольская, Н. Ю. Голованова, М. В. Мазманян, В. Д. Завойкин // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2014. – №1(6). – С. 17-27.
9. Wammes, L. J. Helminth therapy or elimination: epidemiological, immunological, and clinical considerations / L. J. Wammes, H. Mpairwe, A. M. Elliott, M. Yazdanbakhsh. – DOI 10.1016/S1473-3099 (14)70771-6 // Lancet Infect. Dis. – 2014. – Vol. 14, №11. – P. 1150-1162.
10. Opisthorchiasis-Induced Cholangiocarcinoma: How Innate Immunity May Cause Cancer / S.W. Edwards, E.M. Spofford, C. Price [et al.] // Adv. Parasitol. – 2018. – Vol. 101. – P. 149-176.
11. Liver Fluke-Associated Biliary Tract Cancer / P. Prueksapanich, P. Piyachaturawat, P. Aumpansub [et al.] // Gut Liver. – 2018. – Vol. 12, №3. – P. 236-245.
12. Opisthorchiasis with proinflammatory cytokines (IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ ) polymorphisms influence risk of intrahepatic cholangiocarcinoma in Thailand: a nested case-control study / S. Promthet, N. Songserm, S. Woradet [et al.]. – DOI 10.1186/s12885-018-4751-5. – Text: electronic // BMC Cancer. – 2018. – Vol. 18, №1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4751-5> (accessed 10.03.2023).
13. Yongvanit, P. Risk biomarkers for assessment and chemoprevention of liver fluke-associated cholangiocarcinoma / P. Yongvanit, S. Pinlaor, W. Loilome // HBPD Int. – 2014. – Vol. 21, №5. – P. 309-315.
14. Шорманов, В. К. Определение альбендазола в условиях химико-токсикологического анализа / В. К. Шорманов, Д. П. Щербakov // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, №3. – С. 44-50.
15. Chai, J. Y. Albendazole and Mebendazole as Anti-Parasitic and AntiCancer Agents: an Update / J. Y. Chai, B. K. Jung, S. J. Hong. – Text: electronic // Korean J. Parasitol. – 2021. – Vol. 59, №3. – P. 189-225. – URL: <https://doi.org/10.3347/kjp.2021.59.3.189> (accessed 10.03.2023).
16. Трёматодозы печени: алгоритм диагностики и лечения. Анализ собственных наблюдений и обзор литературы / А. М. Бронштейн, М. С. Максимова, Л. В. Федянина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2019. – Т. 24, №1. – С. 43-48.
17. Взаимосвязи биохимических и иммунологических показателей у больных хроническим описторхозом / И. В. Бакштановская, К. Б. Степанова, Г. А. Кальгина, Т. Ф. Степанова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2018. – №2. – С. 13-19.
18. Москаленко, О. Л. Изменения иммунологических показателей у больных хроническим описторхозом с клиникой поражения гепатобилиарной системы / О. Л. Москаленко, Л. А. Филимонова, П. А. Яскевич // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2019. – Т. 11, №5-2. – С. 90-94.

## REFERENCES

1. Aftaeva L. N., Mel'nikov V. L., Nikol'skaya M. V. Opisthorchiasis in aspect of aftereffects of illness. University proceedings. Volga region. Medical sciences. 2018; 4(48):160-172. (In Russ).
2. Belov G. F., Feiginova F. A. O klinicheskoi klassifikatsii opistorkhoza (On the clinical classification of opisthorchiasis). Voprosy klinicheskoi i eksperimental'noi gastroenterologii. Novosibirsk, 1969;46:289-292. (In Russ).
3. Belozerov, E. S. (Opistorkhoz) / E. S. Belozerov, E. P. Shuvalova. – Leningrad: Meditsina, 1981. – 128 s. (In Russ).
4. Ozeretskivskaya, N. N. (Khronicheskii opistorkhoz) / N. N. Ozeretskivskaya, V. G. Bychkov, N. I. Skarednov // Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni. – 1985. – №5. – С. 3-11. (In Russ).
5. Pozdnyakova L.L. Opisthorchiasis in adults: clinical recommendations. [Opistorkhoz u vzroslykh: klinicheskie rekomendatsii]. Novosibirsk, 2014: 53 p. (I Russ).
6. Kuznetsova V. G., Krasnova E. I., Paturina N. G. Opisthorchiasis in the clinical practice of doctor-infectionist. Lechashhiy vrach [Attending Physician], 2013, no. 6, pp. 74. (In Russ).
7. Karbysheva N.V., Nikulina M.A., Kiushkina I.N. Opisthorchiasis invasion - a predictor of organ pathology. Zhurnal infektsionnoy patologii. 2011; 18 (3-4): 47-50. (in Russ).
8. Tumul'skaya N.I., Golovanova N.Yu., Mazmanyan M.V., Zavoykin V.D. The clinical masks of parasitic diseases. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. 2014; (1): 17-27. (in Russ).
9. Wammes, L. J. Helminth therapy or elimination: epidemiological, immunological, and clinical considerations / L. J. Wammes, H. Mpairwe, A. M. Elliott, M. Yazdanbakhsh. – DOI 10.1016/S1473-3099 (14)70771-6 // Lancet Infect. Dis. – 2014. – Vol. 14, №11. – P. 1150-1162.
10. Opisthorchiasis-Induced Cholangiocarcinoma: How Innate Immunity May Cause Cancer / S.W. Edwards, E.M. Spofford, C. Price [et al.] // Adv. Parasitol. – 2018. – Vol. 101. – P. 149-176.
11. Liver Fluke-Associated Biliary Tract Cancer / P. Prueksapanich, P. Piyachaturawat, P. Aumpansub [et al.] // Gut Liver. – 2018. – Vol. 12, №3. – P. 236-245.
12. Opisthorchiasis with proinflammatory cytokines (IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ ) polymorphisms influence risk of intrahepatic cholangiocarcinoma in Thailand: a nested case-control study / S. Promthet, N. Songserm, S. Woradet [et al.]. – DOI 10.1186/s12885-018-4751-5. – Text: electronic // BMC Cancer. – 2018. – Vol. 18, №1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4751-5> (accessed 10.03.2023).
13. Yongvanit, P. Risk biomarkers for assessment and chemoprevention of liver fluke-associated cholangiocarcinoma / P. Yongvanit, S. Pinlaor, W. Loilome // HBPD Int. – 2014. – Vol. 21, №5. – P. 309-315.
14. Shormanov V.K., Shcherbakov D.P. Albendazole identification in terms of chemical-toxicological analysis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2018; 11 (3): 44-50. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(3).44-50. (In Russ).
15. Chai, J. Y. Albendazole and Mebendazole as Anti-Parasitic and AntiCancer Agents: an Update / J. Y. Chai, B. K. Jung, S. J. Hong. – Text: electronic // Korean J. Parasitol. – 2021. – Vol. 59, №3. – P. 189-225. – URL: <https://doi.org/10.3347/kjp.2021.59.3.189> (accessed 10.03.2023).
16. Bronstein A.M., Maximova M.S., Fedyanina L.V., Burova S.V., Malyshev N.A., Lashin V.Ya., Sokolova L.V., Davidova I.V. Liver flukes: algorithm of diagnosis and treatment. Analysis of cases and review. – Epidemiologiya i infektsionnye Bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases). - 2019. 24(1). S. 43-48. (In Russ).
17. Bakshtanovskaya I.V., Stepanova K.B., Kalgina G.A., Stepanova T.F. Relationships between biochemical parametrs in patients chronic opistorkchiasis. Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni = Medical Parasitology and Parasitic Diseases, 2018, no. 1, pp. 13-19. (In Russ.).
18. Moskalenko O.L., Filimonova L.A., Yaskevich R.A. Changes of immunological indices in patients with chronic opisthorchiasis with the clinic of lesions of the hepatobiliary system. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture, 2019, vol. 11, no. 5-2, pp. 90-94. (In Russ.) doi: 10.12731/2658-6649-2019-11-5-2-90-94.

Е.А. Медведева<sup>1</sup>, Г.Г. Марьин<sup>2</sup>, К.А. Зыков<sup>2,3</sup>, О.А. Свитич<sup>4</sup>,  
А.А. Плоскирева<sup>5</sup>, Д.А. Назаров<sup>6</sup>, В.А. Логинов<sup>7</sup>, Т.С. Салтыкова<sup>8</sup>  
**ПЕРЕНЕСЕННАЯ НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ  
НА ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ БЛАГОПОЛУЧИЕ ПЕРСОНАЛА  
МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ И ВУЗОВ**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», г. Москва

<sup>3</sup>ФГБОУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства», г. Москва

<sup>4</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», г. Москва

<sup>5</sup>ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора», г. Москва

<sup>6</sup>ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны РФ, г. Москва

<sup>7</sup>ГБУЗ МО «Подольская областная клиническая больница», г. Подольск

<sup>8</sup>Институт общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

*Цель исследования:* анализ психологического благополучия сотрудников медицинских научных и образовательных учреждений высшего образования с оценкой влияния перенесенной COVID-19.

*Материал и методы.* Проведено одномоментное онлайн-исследование (онлайн-опросник был размещен на платформе ancetolog.ru) в период пандемии COVID-19 (период циркуляции дельта-варианта вируса) с января по март 2022 года. Для оценки психологического благополучия использовались: онлайн-опросник; шкала воспринимаемого стресса-10 Perceived Stress Scale (PSS); опросник оценки тревожных расстройств GAD-2; опросник оценки здоровья пациентов (PHQ-4). Анализ проведен у 3918 респондентов, из которых 1708 (13,6%) указали, что перенесли COVID-19 и 2210 (56,4%) не болели.

*Результаты.* У переболевших COVID-19 медицинских сотрудников статистически значимо чаще регистрировались высокие баллы PHQ-2, свидетельствующие о вероятном наличии депрессии (17,2% против 10,2% у неболевших,  $p < 0,001$ ) и высокие баллы по GAD-2 – вероятное наличие тревоги (11% против 6,7%,  $p < 0,001$ ). Перенесенный COVID-19 повышал шанс возникновения депрессии OR 1,828 (95% ДИ 1,500-2,227  $\chi^2=36,554$ ;  $p < 0,001$ ) и тревоги OR 1,721 (95% ДИ 1,349-2,172  $\chi^2=19,951$ ;  $p < 0,001$ ).

*Заключение.* Проведенное исследование показало высокий уровень эмоционального и психологического напряжений (наличие тревоги и депрессии) среди медицинских сотрудников, значимо более выраженных у перенесших COVID-19. В связи с этим важной задачей руководства медицинских научных организаций и образовательных учреждений высшего образования должна быть разработка мероприятий, направленных на коррекцию выявленных нарушений и поиск показателей, воздействие на которые обеспечит наибольшую эффективность позитивных изменений.

*Ключевые слова:* COVID-19, постковид, психологическое благополучие, депрессия, тревога, стресс, медицинские сотрудники.

E.A. Medvedeva, G.G. Maryin, K.A. Zykov, O.A. Svitich,  
A.A. Ploskireva, D.A. Nazarov, V.A. Loginov, T.S. Saltykova  
**PRESENT NEW CORONAVIRUS INFECTION AND ITS IMPACT  
ON PSYCHOLOGICAL WELL-BEING STAFF OF MEDICAL  
INSTITUTIONS AND UNIVERSITIES**

*Objective* was to analyze the psychological well-being of employees of medical scientific and educational institutions of higher education and to identify the impact of earlier COVID-19.

*Material and methods.* A one-time online study was conducted (the online questionnaire was posted on the ancetolog.ru platform) during the COVID-19 pandemic (the period of circulation of the delta variant of the virus) from January to March 2022. To assess psychological well-being, the following were used: an online questionnaire; Perceived Stress Scale-10 (PSS); Generalized Anxiety Disorder scale (GAD-2); Patient Health Questionnaire (PHQ-4). The analysis was carried out on 3918 respondents: 1708 (13.6%) of which indicated that they had suffered from COVID-19 and 2210 (56.4%) noted they hadn't.

*Results.* Medical providers who had recovered from COVID-19 were statistically significantly more likely to have high PHQ-2 scores, indicating probable depression (17.2% versus 10.2% for those who were not ill,  $p < 0.001$ ) and high GAD-2 scores, indicating probable presence of anxiety (11% vs. 6.7%,  $p < 0.001$ ). Earlier COVID-19 increased the chance of depression OR 1.828 (95% CI 1.500-2.227  $\chi^2=36.554$ ;  $p < 0.001$ ) and anxiety OR 1.721 (95% CI 1.349-2.172  $\chi^2=19.951$ ;  $p < 0.001$ ).

*Conclusion.* The study showed a high level of emotional and psychological stress (the presence of anxiety and depression) among medical staff, which was significantly more pronounced in COVID-19 survivors. In this regard, an important task for the administration of medical scientific organizations and educational institutions of higher education should be the development of measures aimed at correcting identified disorders and searching for indicators, influencing which will ensure the most effective positive changes.

*Key words:* COVID-19, post-Covid, psychological well-being, depression, anxiety, stress, medical staff.

Повседневная работа медицинского персонала сопряжена с выполнением задач, требующих точных, своевременных решений, которые ежедневно оказывают влияние на состояние здоровья пациентов и персонала. Работу сотрудникам нередко приходится осуществлять в условиях продолжительного рабочего дня, нехватки персонала, возросших потребностей в знаниях в связи с постоянно меняющимися технологиями и методами лечения, оказания помощи сложным пациентам. Вышеуказанные факторы каждодневно способствуют возникновению перенапряжения нервной системы на рабочем месте, что может привести к депрессии, снижению удовлетворенности работой, психологическому стрессу и нарушениям личных отношений. Нарушение психологического благополучия сотрудника – это предиктор снижения качества оказания медицинской помощи и предпосылка для ухода из профессии [1]. Меры, разработанные для сохранения благополучия, в настоящее время включены во многие области в качестве инструментов для управления эффективностью работы, общественной жизнью. Психологическое благополучие является основополагающей характеристикой для определения жизни общества. На современном этапе наиболее информативные результаты были достигнуты благодаря увязке психологического благополучия с физическим здоровьем, биологической регуляцией и неврологией. Установлено, что такие качества, как целенаправленное участие, самореализация и рост, а также просвещенное самоуважение, являются значимыми эмпирическими факторами, влияющими на то, как долго и насколько хорошо живут люди [2].

Пандемия COVID-19 оказала значительное влияние на условия труда медицинских сотрудников, заставив людей изменить свой распорядок дня и образ жизни. Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах, показали, что особой когортой, испытывающей существенное давление как на здоровье, так и на психологическое состояние, явились сотрудники медицинских учреждений [3,4]. В ряде стран проведено изучение разнонаправленного влияния COVID-19 на медицинский персонал [3,4,5]. Установлено, что в период пандемии работа сотрудников медицинских учреждений была ассоциирована со значительным бременем для психического здоровья. Высокая частота эмоциональных нарушений была обнаружена у всех категорий медперсонала и не зависела от условий их труда [23]. Согласно мета-анализу, частота выяв-

ления психических расстройств среди медработников составила 14,3%, а распространенность тревоги, депрессии и нарушения сна увеличилась на 30%, 31% и 44% соответственно [3,5]. Однако оценка распространенности нарушений психического здоровья широко варьировала в представленных работах от 9 до 90% для тревоги, от 5 до 65% для депрессии и от 7 до 37% для посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) [6,23]. По данным двухэтапного перекрестного исследования, проведенного среди медицинского персонала (n=23462), распространенность депрессии составила 13,7%, генерализованного тревожного расстройства – 14,3%, ПТСР – 7,9%. Совокупная распространенность депрессии и генерализованного тревожного расстройства не превышала 21,5% [6].

Обеспокоенность, ассоциированная с потенциальным ростом распространенности психических заболеваний в постковидный период, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), побудила 90% опрошенных стран включить вопросы охраны психического здоровья и психосоциальной поддержки в планы реагирования на COVID-19. Однако в этой сфере сохраняются крупные пробелы и проблемы [7]. В условиях нарушения психологического благополучия изменяются когнитивные функции, в частности внимание и память, что снижает эффективность работы и повышает вероятность возникновения стресса. Кроме того, одним из результатов стресса у лиц, относящихся к «помогающим профессиям», является эмоциональное выгорание, которое проявляется слабостью и снижением работоспособности [8].

Ситуация может усугубиться, если не поддерживать психологическое благополучие сотрудников медучреждений. Наше исследование предпринято с целью оценки скрининга психологического благополучия у медперсонала и сотрудников медицинских вузов, определения влияния перенесенной инфекции COVID-19 как фактора нарушения психологического благополучия.

Цель исследования: анализ психологического благополучия сотрудников медицинских научных и образовательных учреждений высшего образования с оценкой влияния перенесенной COVID-19.

#### **Материал и методы**

Проведено одномоментное онлайн-исследование (онлайн-опросник был размещен на платформе anketolog.ru) в период пандемии COVID-19 (период циркуляции дельта-варианта вируса) с января по март 2022 года.

В исследовании приняли участие сотрудники медицинских научных и образовательных учреждений высшего образования (вуз), в том числе профессорско-преподавательский состав и студенты 4, 5 и 6 курсов, ординаторы, медицинские сотрудники. По представленной ссылке на страницу исследования перешли 7346 человек, опрос завершили 6032 респондента, среднее время заполнения всех пунктов опросника составило 31 мин. Все респонденты, участвовавшие в исследовании, были добровольцами, согласием на проведение исследования считалось добровольное заполнение опросника.

Критериями включения в исследование были: возраст 18 лет и старше; принадлежность к обучающимся в медицинском вузе, сотрудникам медицинских вузов, медицинскому персоналу; добровольное согласие на заполнение онлайн-опросника.

Критерии исключения из исследования: лица, имеющие другую профессиональную принадлежность, время заполнения онлайн-анкеты менее чем 8 мин., отсутствие четких данных о перенесенной COVID-19 или о ее отсутствии.

Опросник состоял из 2-х частей: паспортная часть и блок специальных вопросов. Блок специальных вопросов был посвящен особенностям заболеваемости COVID-19, в том числе в поствакцинальном периоде и вопросам, отражающим психологическую составляющую респондента. Для оценки воспринимаемого стресса использовалась шкала воспринимаемого стресса-10 Perceived Stress Scale (PSS). Шкала PSS-10 состояла из 10 вопросов, ранжированных на две субшкалы: противодействие стрессу и перенапряжение, с параметрами ответов от 1 («никогда») до 5 («часто»). Вопросы отражали мысли и чувства респондентов за последний месяц. Высокий балл по субшкалам и по шкале в целом свидетельствовал о высоком уровне стресса [8,9].

Для оценки тревоги и депрессии использовался валидированный ультракороткий опросник «Опросник оценки здоровья пациентов – 4» (Patient Health Questionnaire4) – PHQ-4, включающий две субшкалы: «Опросник здоровья пациента-2» (PHQ-2) и опросник генерализованного тревожного расстройства (ГТР-2 (сокращенная версия ГТР-7)), которые служили в качестве ультракороткого скрининга депрессии и тревоги, а при суммировании баллов (результат по PHQ-4) общего психологического дистресса [10-12]. Границей норма-патология принято считать оценку в 3 балла. Сумма баллов от 4 до 6 свидетельство-

вала о высокой вероятности наличия клинически выраженной депрессии [12].

Для оценки тревожных расстройств использовался опросник скрининга генерализованного тревожного расстройства (Generalized Anxiety Disorder 2-item, GAD-2) [13]. Градация по каждому пункту опросника составила от 0 («никогда») до 3 («почти каждый день»). Общий балл (от 0 до 6) использовали для ранжирования респондентов к следующим уровням тяжести тревожного расстройства: минимальное (0-2) и тяжелое (3-6) [13].

Согласно критериям исключения анализ проведен у 3918 респондентов, из которых 1708 (13,6%) указали, что перенесли COVID-19 и 2210 (56,4%) не болели. Четверть опрошенных (26,2%) являлись врачами различного профиля, 23,1% – ординаторами и курсантами, 21,7% – работали в качестве среднего медицинского персонала, а 17,6% – младшего медицинского персонала, 7,3% – профессорско-преподавательский состав; к сотрудникам медицинского учреждения, не осуществляющим лечебную деятельность, себя отнесли 3,9%. Опрошенные проживали в разных городах России: г. Москва (38,3%), Московская область (9,7%), г. Санкт-Петербург и Ленинградская область (8,3%), г. Самара и Самарская область (12,8%), Крым (16,6%), другое место проживания – (14,2%). Средний возраст перенесших COVID-19 составил  $40,99 \pm 15,6$  года, не болевших COVID-19 –  $40,77 \pm 14,7$  года. В группе переболевших COVID-19 мужчин было 735 (43,1%) и женщин 973 (56,9%), в группе неболевших 947 (42,6%) и 1263 (57,4%) соответственно.

Для проведения статистического анализа использовался пакет прикладных статистических программ STATISTICA 10.0. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднюю величину (M) и стандартное отклонение (SD). При описании качественных данных использовались частоты и доли (в %) в каждой выборке. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента Пирсона и коэффициента Спирмена. Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

### Результаты

Средний балл переменной «противодействие стрессу» составил  $8,57 \pm 3,3$ , «перенапряжение» –  $13,87 \pm 5,6$ , «воспринимаемый стресс» –  $22,44 \pm 7,2$ , «PHQ-2» –  $1,31 \pm 1,6$ , «GAD-2» –  $0,86 \pm 1,3$ . Необходимо отметить, что средние баллы по всем показателям были выше у переболевших COVID-19 до опроса

(см. таблицу). Согласно проведенному опросу, основанному на анализе результатов шкалы воспринимаемого стресса-10 Perceived Stress Scale (PSS) установлено, что низкий уровень нервно-психического напряжения (НПП) испытывали 55,2% перенесших COVID-19 и 72% не болевших, умеренное НПП испытывали 38,6% и 25,2% ( $p < 0,001$ ),

выраженное – 6,2% и 2,8% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Перенесенный COVID-19 повышал шанс возникновения выраженного НПП – OR 2,316 (95% ДИ 1.650-3.250  $\chi^2=24,795$ ;  $p < 0,001$ ). Высокая вероятность возникновения стресса была обнаружена у 4,7% перенесших новую коронавирусную инфекцию и 4,6% не болевших ( $p > 0,05$ ).

Таблица

Показатель	Средние значения показателей психологического благополучия				
	Болеет COVID-19 до опроса n=1708	Не болеет COVID-19 до опроса n=2210	P	t-знач	F-отн. дисперс.
Противодействие стрессу	9,08±3,27	8,3±3,42	<0,05	7,3	1,096
Перенапряжение	15,34±5,12	12,83±5,55	<0,05	14,65	1,18
Воспринимаемый стресс	24,42±6,37	21,14±7,27	<0,05	15,07	1,30
PHQ-2	1,61±1,63	1,07±1,45	<0,05	10,75	1,2
GAD-2	1,11±1,39	0,69±1,19	<0,05	9,97	1,37

Выявлена тенденция к более частой вероятности возникновения стресса внутри подгруппы младшего медицинского персонала (6,4% перенесших COVID-19 против 3,7% не болевших,  $p = 0,099$ ). Установлено, что респонденты, перенесшие новую коронавирусную инфекцию, статистически значимо чаще имели умеренный стресс (80,2% перенесших инфекцию против 63,8% не болевших,  $p < 0,001$ ) и высокий уровень стресса (9% против 5,1%,  $p < 0,001$ ). Перенесенный COVID-19 повышал шанс возникновения умеренного стресса OR 3,503 (95% ДИ 2,897-4,237,  $\chi^2=180,836$ ;  $p < 0,001$ ) и выраженного стресса OR 5,023 (95% ДИ 3,682-6,854,  $\chi^2=113,522$ ;  $p < 0,001$ ). Нормированное значение коэффициента Пирсона (C') взаимосвязи умеренного стресса и перенесенной COVID-19 составило 0.325 (сила связи средняя), а для выраженного стресса определено как 0.453 (сила связи относительно сильная).

У переболевших COVID-19 медицинских сотрудников статистически значимо чаще регистрировались высокие баллы PHQ-2, свидетельствующие о вероятном наличии депрессии (17,2% против 10,2% у не болевших,  $p < 0,001$ ) и высокие баллы по GAD-2 – о вероятном наличии тревоги (11% против 6,7% у не болевших,  $p < 0,001$ ). Перенесенный COVID-19 незначительно повышал шанс возникновения депрессии OR 1,828 (95% ДИ 1,500-2,227  $\chi^2=36,554$ ;  $p < 0,001$ ) и тревоги OR 1,721 (95% ДИ 1,349-2,172  $\chi^2=19,951$ ;  $p < 0,001$ ).

### Обсуждение

Важным аспектом новой коронавирусной инфекции является ее влияние на психологическое здоровье. Наравне с соматическими и неврологическими расстройствами, возникшими после перенесенной инфекции; нередко являются психические и поведенческие нарушения [7]. Показано, что в постко-

видный период возникают депрессия, тревога, расстройство адаптации, панические расстройства, бессонница и хронический стресс [14]. Мета-анализы свидетельствуют о наличии психологических заболеваний и повышения уровня стресса, ассоциированных с пандемией, распространенность которых достигает от 15 до 40%, с вероятностью увеличения их возникновения в группах риска [15,16,17,18,19]. Согласно данным ВОЗ показатель депрессии в европейском регионе в доковидный период (2017 г.) колебался от 3,8 до 6,3%, а в России составлял 5,5% населения [7].

Наличие стресса и/или депрессии и эмоционального выгорания приводит к вовлеченности всех систем организма в стресс-индуцированные реакции. Головной мозг, который, как правило, является одной из важных мишеней и инициатором стрессовой реакции, запускает процессы, посредством которых стресс влияет на иммунную, сердечно-сосудистую и другие системы [7]. Психопатологические механизмы, лежащие в основе возникающих симптомов после COVID-19, в основном связаны с воспалением, вызванным периферическим иммунно-воспалительным ответом на вирусную инфекцию, и с постоянным психологическим бременем во время и после инфекции [19]. Скрининговые опросы, проведенные среди медицинских работников во время пандемии, показали популяционную распространенность психических расстройств у данной когорты [3,4,5,6]. Полученные нами данные на отдельной когорте российских сотрудников были выше, чем, например, в Англии, Сингапуре и Индии [6,22], и значительно ниже, чем в ряде представленных исследований и обзорах [3,5,23]. Так, например, в китайском исследовании (2020 г., n=165) при участии медицинского персонала, работающего на первой линии оказания медицинской

помощи, получены данные о высокой частоте обнаружения симптомов тревоги и депрессии: среди младшего медперсонала – 27,9% и 43,0%, а в среде врачей – 11,4% и 45,6% соответственно [23,24]. Важным аспектом, обуславливающим разницу в полученных результатах показателей психологического здоровья, были периоды, когда проводились опросы. Так, наивысшие уровни тревожности и депрессии были зафиксированы в разгар пандемии и популяционной изоляции. Высокие показатели стресса и тревожности среди медперсонала в начале пандемии были сопряжены не только с большими нагрузками на медицинский персонал в связи с рядом известных причин, но и с неумением оказывать рациональную терапию, с незнанием патогенеза и путей передачи инфекции, высокой летальностью пациентов и страхом за собственное здоровье и здоровье близких.

Вместе с тем обнадеживающим представляется тот факт, что результаты нашего опроса свидетельствуют о том, что значительное число медицинских работников имеет поддающиеся диагностике и корректировке психические расстройства. Нами выявлено увеличение вероятности возникновения, умеренного и высокого стрессов, тревоги, депрессии, повышения уровня нервно-психического напряжения у медицинских сотрудников после перенесенной COVID-19. Полученные результаты согласуются с представленными общепопуляционными данными в постковиде. Нарушение психологического благополучия может стать одним из предикторов риска возникновения различных как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний [19,20,21,22]. Аналогичные нашим результаты о влиянии COVID-19 на вероятность возникновения стресса, тревоги и депрессии у медицинских сотрудников получены X. Xu et al. (2021), в исследовании которых принял участие младший медицинский персонал [20], А.В. Власовой и др. (2021) [21] представлены в обзоре С. Hill (2022) [19].

### **Заключение**

Исследование проведено на этапе, когда пандемия имела уже двухлетний период существования. Были разработаны и внедрены санитарно-противоэпидемические мероприятия

по защите медицинских сотрудников, проведена вакцинация среди наиболее уязвимых категорий граждан и были сняты ограничения по передвижению как внутри страны, так и за ее пределами. Несмотря на полученные знания о патогенезе, относительную стабилизацию течения COVID-19 в период опроса, наличия краткосрочного опыта рационального использования СИЗов, «обученность» медперсонала диагностировать и лечить COVID-19, полученные нами результаты по-прежнему свидетельствуют о часто встречающихся нарушениях психологического благополучия среди медицинских работников в России, статистически значимо более выраженных у перенесших COVID-19 в анамнезе. Необходимо учитывать, что ситуация может усугубиться, если не поддерживать психологическое благополучие данной когорты.

Знание социально-психологических предикторов и изменений психологического благополучия медицинских сотрудников, работающих в кризисный период (например, во время пандемии), дает руководителям медицинских учреждений представление об одной из важных составляющих эффективности и увлеченности работой, позволяет выбрать соответствующие стратегии для улучшения эмоционального здоровья медицинских сотрудников.

*Ограничения исследования.* В исследовании были включены только работающие и обучающиеся лица, и поэтому многие данные о психологическом благополучии лиц, находившихся на больничных листах или уволившихся после тяжелой коронавирусной инфекции или в связи с проявлениями постковида не были учтены. Это может ограничить интерпретацию психологических последствий в течение заболевания и периода выздоровления. Предпринятая нами попытка изучения влияния перенесенной новой коронавирусной инфекции на психологическое благополучие сотрудников медицинских учреждений не может быть полностью экстраполирована на всю популяцию данной когорты. Однако полученные результаты расширяют знания о состоянии психологического благополучия у сотрудников медицинских организаций, профессорско-преподавательского состава и студентов вузов.

### *Сведения об авторах статьи:*

**Медведева Евгения Александровна** – к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Адрес: 1127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4. E-mail: evgeniya0103med@yandex.ru.

**Марьян Герман Геннадьевич** – д.м.н., доцент, профессор кафедры эпидемиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Адрес 125993, г. Москва, Баррикадная ул., 2/1 стр. 1. Тел./факс: 8(495) 698-59-73. E-mail: ger-marin@yandex.ru.

**Зыков Кирилл Алексеевич** – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зам. директора по научной и инновационной работе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России. Адрес: 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, 28.

**Свитич Оксана Анатольевна** – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». Адрес: 105064, г. Москва, Малый Казённый пер., 5а. E-mail: svitichoa@yandex.ru.

**Плоскирева Антонина Александровна** – д.м.н., профессор РАН, зам. директора по клинической работе ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Адрес: 11123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а.

**Назаров Дмитрий Александрович** – заместитель главного врача по лечебной работе ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко». Адрес: 107014, г. Москва, ул. Поперечный проток, 17.

**Логинов Владимир Алексеевич** – к.м.н., врач-гастроэнтеролог, заведующий ОСП №3 ГБУЗ МО «Подольская областная клиническая больница». Адрес: 142105, г. Подольск, ул. Литейная 40. Тел./факс: 8 (4967) 54-31-03. E-mail: Loginov-VA@mosreg.ru.

**Салтыкова Татьяна Сергеевна** – к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. Адрес: 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, стр. 2.

## ЛИТЕРАТУРА

- Botha, E. The effectiveness of mindfulness based programs in reducing stress experienced by nurses in adult hospital settings: a systematic review of quantitative evidence protocol / E.Botha, T. Gwin; C. Purpora // JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports. – 2015. – Vol.13, №10. – P.21-29.
- Brook, J. Symptoms of post-traumatic stress disorder in early career nurses during the COVID-19 pandemic: A longitudinal survey study / J. Brook, B. Duguid, N. Miller // J Clin Nurs. – 2023. – Vol. 32, № 8. – P.8063-8077.
- Lulli, L. G. Identifying psychosocial risks and protective measures for workers' mental wellbeing at the Time of COVID-19: A Narrative Review / L. G. Lulli, G.Giorgi, C.Pandolfi, G. Foti, G. L. Finstad, G. Arcangeli, N. Mucci // Sustainability. – 2021. – Vol. 13, № 24. – P. 13869. 10.3390/su13241386.
- Lertchaisatoporn, K. Factors affecting the work passion of physicians during the COVID-19 pandemic: a qualitative study in Thailand / K. Lertchaisatoporn, W. Boonsathorn // Int J Qual Stud Health Well-being. – 2023. – Vol.18, №1. – P.2235126.
- Marvaldi, M. Anxiety, depression, trauma-related, and sleep disorders among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. / M. Marvaldi, J. Mallet, C. Dubertret, M.R. Moro, S.B. Guessoum // Neurosci Biobehav Rev. – 2021. – Vol. 126. – P.252-264.
- Prevalence of post-traumatic stress disorder and common mental disorders in health-care workers in England during the COVID-19 pandemic: a two-phase cross-sectional study/ HR. Scott [et al. ]// Lancet Psychiatry. – 2023. – Vol.10 №1. – P.40-49.
- Акарачкова, Е.С. 21 ВЕК: От пандемии COVID-19 к новым психосоциальным стрессам / Е. С. Акарачкова, Л. В. Климов, О. В. Котова // Клиническое Руководство. – М.: Издательство «Перо», 2022. – 36 с.
- Cohen, S. A global measure of perceived stress / S. Cohen, T. Kamarck, R. Mermelstein // Journal of Health and Social Behavior. – 1983. – № 24. – P. – 85-96.
- Абабков, В.А. Валидизация русскоязычной версии опросника «Шкала воспринимаемого стресса-10» / В. А. Абабков, К. Барышникова, О. В. Воронцова-Венгер, И. А. Горбунов, С. В. Капранова, Е. А. Пологаева, К. А. Стулков // Вестник СПбГУ. Серия 16: Психология. Педагогика. – 2016. – №2. – С.6-15.
- Renovanz, M. Evaluation of the psychological burden during the early disease trajectory in patients with intracranial tumors by the ultra-brief Patient Health Questionnaire for Depression and Anxiety (PHQ-4). / M. Renovanz [et al.] // Support Care Cancer. – 2019. – Vol.27, № 12. – P.4469-4477.
- Ultra-short questionnaires for the detection of depression and anxiety / G. Konstantakopoulos [et al.] // Psychiatriki. – 2013. – Vol.24, № 4. – P. 288-97.
- Русскоязычная версия опросников PHQ-2 PHQ-9: чувствительность и специфичность при депрессии у пациентов общемедицинской амбулаторной практики./ Н.В. Погосова [и др.]// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т.13, №3. – С.18-24.
- The assessment of generalized anxiety disorder: psychometric validation of the Spanish version of the self-administered GAD-2 scale in daily medical practice./ J. García-Campayo [et al.]//Health Qual Life Outcomes. – 2012. – Vol. 10. – P.114.
- Choi, EY. The Moderating Role of COVID-19 Perceived Risk between Health Concern and Psychological Well-Being of Active Senior Campers Using PROCESS Macro Model. / EY.Choi, MH. Jang // Int J Environ Res Public Health. – 2022. – Vol. 19, №18. – P.11405.
- Prevalence of psychological morbidities among general population, healthcare workers and COVID-19 patients amidst the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis / Y. Krishnamoorthy [et al.] // PsychiatryRes. – 2020. – Vol.293. – P.113382.
- The psychological and mental impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on medical staff and general public - A systematic review and meta-analysis. /M. Luo [et al.]//Psychiatry Res. – 2020. – Vol.291. – P. 113190.
- Andreasen, AJ. Stability of Psychological Well-being Following a Neurological Event and in the Face of a Global Pandemic./ AJ. Andreasen, MK Johnson, D. Tranel // Rehabil Couns Bull. – 2022. – doi: 10.1177/00343552221139878.
- Post-COVID-19 Depressive Symptoms: Epidemiology, Pathophysiology, and Pharmacological Treatment / MG. Mazza [et al.] // CNS Drugs. – 2022. – Vol. 36, № 7. – P. 681-702.
- Hill, C. Psychological health, wellbeing and COVID-19: Comparing previously infected and non-infected South African employees / C. Hill // Front Psychol. –2022. – Vol. 3, № 13. – P. 1013377.
- Unpacking the Mental Health of Nurses during COVID-19: Evidence from Pakistan./ X. Xu [et al.] // J Clin Med. – 2021. – Vol. 10, № 16. – P. 3546.
- Поперечное онлайн-исследование условий труда и психологического статуса российских врачей во время пандемии COVID-19 / А.В. Власова [и др.] // Вестник РАМН. – 2021. – Т.76, №6. – С.635-641.
- A multinational, multicentre study on the psychological outcomes and associated physical symptoms amongst healthcare workers during COVID-19 outbreak / N.W.S. Chew [et al.] //Brain Behav. Immun. – 2020. – Vol. 88. – P.559-565.
- Табеева, Г.Р. Тревожные и депрессивные расстройства в период эпидемии COVID-19 / Г.Р. Табеева // Поведенческая неврология. – 2021. – № 2. – С. 24-32.
- Prevalence and Influencing Factors of Anxiety and Depression Symptoms in the First-Line Medical Staff Fighting Against COVID-19 in Gansu / J. Zhu [et al.] // Front Psychiatry. – 2020. – Vol.11. – P. 386.
- Конради, А.О. Ассоциируется ли уровень тревоги и депрессии в популяции со смертностью населения? / А.О. Конради, С.А. Бойцов, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т.20, №5. – С. 3009.

## REFERENCES

- Botha E., Gwin T.; Purpora C. The effectiveness of mindfulness based programs in reducing stress experienced by nurses in adult hospital settings: a systematic review of quantitative evidence protocol. JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports. 2015;13(10): 21-29 (In Engl).
- Brook J, Duguid B, Miller N. Symptoms of post-traumatic stress disorder in early career nurses during the COVID-19 pandemic: A longitudinal survey study. J Clin Nurs. 2023 Dec;32(23-24):8063-8077. (In Engl).

3. Lulli, L. G., Giorgi, G., Pandolfi, C., Foti, G., Finstad, G. L., Arcangeli, G., & Mucci, N. (). Identifying psychosocial risks and protective measures for workers' mental wellbeing at the Time of COVID-19: A Narrative Review. *Sustainability*. 2021;13(24):13869. 10.3390/su13241386 (In Engl).
4. Lertchaisataporn K, Boonsathorn W. Factors affecting the work passion of physicians during the COVID-19 pandemic: a qualitative study in Thailand. *Int J Qual Stud Health Well-being*. 2023 Dec;18(1):2235126. (In Engl).
5. Marvaldi M, Mallet J, Dubertret C, Moro MR, Guessoum SB. Anxiety, depression, trauma-related, and sleep disorders among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Jul;126:252-264. (In Engl).
6. Scott HR, Stevelink SAM, Gafoor R, Lamb D, Carr E, Bakolis I, Bhundia R, Docherty MJ, Dorrington S, Gnanapragasam S, Hegarty S, Hotopf M, Madan I, McManus S, Moran P, Souliou E, Raine R, Razavi R, Weston D, Greenberg N, Wessely S. Prevalence of post-traumatic stress disorder and common mental disorders in health-care workers in England during the COVID-19 pandemic: a two-phase cross-sectional study. *Lancet Psychiatry*. 2023 Jan;10(1):40-49. (In Engl).
7. Akarachkova E. S., Klimov L. V., Kotova O. V. 21st CENTURY: From the COVID-19 pandemic to new psychosocial stresses. *Clinical Guide*. Moskva: Pero Publishing House. 2022:36 (In Russ).
8. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*. 1983;24:385-96. (In Engl).
9. Ababkov V.A., Baryshnikova K., Vorontsova-Venger O.V. [et al.] Validation of the Russian version of the questionnaire «Perceived Stress Scale-10». *Bulletin of St. Petersburg State University. Episode 16: Psychology. Pedagogy*. 2016.; 2:6-15. (In Russ).
10. Renovanz M, Soebianto S, Tsakmaklis H, Keric N, Nadji-Ohl M, Beutel M, Ringel F, Wollschläger D, Hickmann AK. Evaluation of the psychological burden during the early disease trajectory in patients with intracranial tumors by the ultra-brief Patient Health Questionnaire for Depression and Anxiety (PHQ-4). *Support Care Cancer*. 2019 Dec;27(12):4469-4477. doi: 10.1007/s00520-019-04718-z. (In Engl).
11. Konstantakopoulos G, Sofianopoulou E, Touloumi G, Ploumpidis D. Ultra-short questionnaires for the detection of depression and anxiety. *Psychiatriki*. 2013 Oct-Dec;24(4):288-97. (In Engl).
12. Pogossova N.V., Dovzhenko T.V., Babin A.G., Kursakov A.A., Vygodin V.A. Russian version of PHQ-2 and 9 questionnaires: sensitivity and specificity in detection of depression in outpatient general medical practice Cardiovascular therapy and prevention. 2014;13(3):18-24. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-3-18-24> (In Russ).
13. García-Campayo, J., Zamorano, E., Ruiz, M.A. [et al.] The assessment of generalized anxiety disorder: psychometric validation of the Spanish version of the self-administered GAD-2 scale in daily medical practice. *Health Qual Life Outcomes* 10, 114 (2012). <https://doi.org/10.1186/1477-7525-10-114>. (In Engl).
14. Choi EY, Jang MH. The Moderating Role of COVID-19 Perceived Risk between Health Concern and Psychological Well-Being of Active Senior Campers Using PROCESS Macro Model. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Sep 10;19(18):11405. doi: 10.3390/ijerph191811405. (In Engl).
15. Krishnamoorthy Y, Nagarajan R, Saya GK, Menon V. Prevalence of psychological morbidities among general population, healthcare workers and COVID-19 patients amidst the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *PsychiatryRes*. 2020 Nov;293:113382. doi: 10.1016/j.psychres. 2020.113382. Epub 2020 Aug 11. (In Engl).
16. Luo M, Guo L, Yu M, Jiang W, Wang H. The psychological and mental impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on medical staff and general public - A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2020 Sep;291:113190. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113190. Epub 2020 Jun 7. (In Engl).
17. Andreasen AJ, Johnson MK, Tranel D. Stability of Psychological Well-being Following a Neurological Event and in the Face of a Global Pandemic. *Rehabil Couns Bull*. 2022 Dec 21:00343552221139878. doi: 10.1177/00343552221139878. (In Engl).
18. Mazza MG, Palladini M, Poletti S, Benedetti F. Post-COVID-19 Depressive Symptoms: Epidemiology, Pathophysiology, and Pharmacological Treatment. *CNS Drugs*. 2022 Jul;36(7):681-702. doi: 10.1007/s40263-022-00931-3. (In Engl).
19. Hill C. Psychological health, wellbeing and COVID-19: Comparing previously infected and non-infected South African employees. *Front Psychol*. 2022 Nov 3;13:1013377. doi: 10.3389/fpsyg.2022.1013377. (In Engl).
20. Xu X, Manzoor F, Jiang S, Mumtaz A. Unpacking the Mental Health of Nurses during COVID-19: Evidence from Pakistan. *J Clin Med*. 2021 Aug 12; 10 (16):3546. doi: 10.3390/jcm10163546. (In Engl).
21. Vlasova AV, Vetluzhskaya MV, Lutokhina YuA, Haritonova PA. Cross-Sectional Online Study of the Psychological Status of Russian Doctors during the COVID-19 Pandemic. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(6):635-641. doi: <https://doi.org/10.15690/vramm1568> (In Russ).
22. Chew N.W.S., Lee G.K.H., Tan B.Y.Q. [et al.] A multinational, multicentre study on the psychological outcomes and associated physical symptoms amongst healthcare workers during COVID-19 outbreak // *Brain Behav. Immun*. 2020 ; 88:559-565. (In Engl).
23. Tabeeva G.R. Anxiety and depressive disorders during COVID-19 // *Behavioral Neurology*. 2021; 2: 24-32. DOI 10.46393/2712-9675\_2021\_2\_24\_32 (In Russ).
24. Zhu J, Sun L, Zhang L, Wang H, Fan A, Yang B, Li W, Xiao S. Prevalence and Influencing Factors of Anxiety and Depression Symptoms in the First-Line Medical Staff Fighting Against COVID-19 in Gansu. *Front Psychiatry*. 2020 Apr 29;11:386. doi: 10.3389/fpsyg.2020.00386. Erratum in: *Front Psychiatry*. 2021 Mar 24;12:653709. (In Engl).
25. Evstifeeva S.E., Shalnova S.A., Makarova Yu.K., Yarovaia E.B., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Maksimov S.A., Karamnova N.S., Artamonova G.V., Belova O.A., Grinshtein Yu.I., Petrova M.M., Duplyakov D.V., Efanov A.Yu., Kulakova N.V., Libis R.A., Chernykh T.M., Rotar O.P., Trubacheva I.A., Shabanova A.A., Konradi A.O., Boytsov S.A., Drapkina O.M. Is the population level of anxiety and depression associated with mortality? Data from the ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3009 <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3009>(In Russ).

УДК 616.743:616.7// -057.875-07:[613.65:621.395.721.5]

© Коллектив авторов, 2023

В.В. Пудваль, А.М. Мамоян, Ю.О. Новиков, Л.П. Герасимова, С. Амангелдиев  
**ИЗМЕНЕНИЕ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ  
 И ИХ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ СМАРТФОН-ЗАВИСИМОСТИ**  
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»*  
*Минздрава России, г. Уфа*

*Цель* – сравнительный анализ антропометрических показателей у студентов БГМУ при наличии выявленной смартфон-зависимости.

*Материал и методы.* В исследовании приняли участие 79 студентов стоматологического факультета БГМУ, 35 (44,3%) юношей и 44 (55,7%) девушки, средний возраст которых составил 21,36±0,26 года. Смартфон-зависимость оценивали с ис-

пользованием программы для ЭВМ «Выявление смартфон-зависимости у пользователей гаджетами» (патент РФ № 2023666136, дата государственной регистрации 16.08.2023). Клинико-антропометрическое исследование проводили с определением постральных углов по методике L. Straker et al., используя угломер Smart Protractor.

**Результаты.** Исследование показало, что у всех участвующих в исследовании студентов БГМУ было выявлено наличие алгических синдромов в области головы, шеи, верхнего плечевого пояса различной степени выраженности. Длительность использования смартфонов составляла более 5 лет. Использование гаджета более 5 часов в день выявлено у 60 (75%) человек, 3-4 часа в день – у 19 (25%) человек, продолжительность использования текстового редактора существенно не отличалась и составляла до 70% времени пользования смартфоном. При антропометрическом исследовании постральных углов было установлено: угол наклона головы составил  $24,11 \pm 4,92^\circ$ , шейный и грудной углы –  $41,92 \pm 8,56^\circ$  и  $39,88 \pm 8,14^\circ$  соответственно, отведение плеча –  $105,28 \pm 21,49^\circ$ , плечевой асимметрии –  $3,98 \pm 0,82^\circ$ . Головные боли отмечали 52 (74,3%) человека, боли в шее – 31 (44,3%), в плече – 19 (27,1%) и запястье – 13 (18,6%), у одного обследуемого боль нередко была локализована в 2-3 отделах опорно-двигательной системы.

**Заключение.** Смартфон-зависимость может оказывать влияние на нарушение постральных углов шейно-грудного отдела позвоночника с ранним развитием мышечно-скелетных болей и формированием патопластических клинических проявлений.

**Ключевые слова:** антропометрические показатели, постральные углы, смартфон-зависимость, синдром «текстовая шея».

V.V. Pudval, A.M. Mamoyan, Yu.O. Novikov, L.P. Gerasimova, S.Amangeldiev

## CHANGES IN ANTHROPOMETRIC INDICATORS AND THEIR CLINICAL MANIFESTATIONS ASSOCIATED WITH SMARTPHONE ADDICTION

**Objective.** Comparative analysis of anthropometric indicators of BSMU students in the presence of identified smartphone addiction.

**Material and methods.** The study involved 79 students of the Faculty of Dentistry of BSMU: 35 (44.3%) males and 44 (55.7%) females, whose average age was  $21.36 \pm 0.26$  years. Smartphone addiction was assessed using the computer program called «Identification of smartphone addiction among gadget users» (RF Patent No. 2023666136, date of state registration 08/16/2023). A clinical and anthropometric study was performed with an assessment of postural angles according to the method of L. Straker et al., using a Smart Protractor goniometer.

**Results.** Studies have shown that all students of BSMU involved in the research revealed the presence of algic syndromes in the head, neck, upper shoulder girdle of varying degrees of severity. The duration of smartphone use was more than 5 years. The use of the gadget for more than 5 hours a day was detected in 60 people (75%), 3-4 hours a day - in 19 people (25%), and the duration of using a text editor did not differ significantly and amounted to up to 70% of the time of a smartphone use. Atropometric examination of postural angles revealed that the angle of inclination of the head was  $24.11 \pm 4.92^\circ$ , cervical and thoracic -  $41.92 \pm 8.56^\circ$  and  $39.88 \pm 8.14^\circ$ , respectively, shoulder retraction –  $105.28 \pm 21.49^\circ$ , shoulder asymmetry -  $3.98 \pm 0.82^\circ$ . Headaches were noted by 52 people (74.3%), neck pain – 31 (44.3%), shoulder pain – 19 (27.1%), wrist pain – 13 (18.6%), and in one subject the pain could often be localized in 2-3 departments of the musculoskeletal system.

**Conclusion.** Smartphone addiction can have an effect on the violation of the postural angles of the cervical-thoracic spine with the early development of musculoskeletal pain and the formation of pathoplastic clinical manifestations.

**Key words:** anthropometric indicators, postural angles, smartphone addiction, text neck.

На современном этапе развития медицины все больше внимания уделяется превентивной стратегии в ведении пациента, которая нацелена на первичную профилактику и снижение риска развития отклонений в состоянии здоровья человека, а также замедление и уменьшение развития заболеваний [1]. Бесспорно, что функциональная анатомия, которая изучает изменение формы и строения организма в процессе его жизнедеятельности и функционирования, является базисным разделом персонифицированной медицины [2]. При исследовании опорно-двигательной системы важно учитывать антропометрические особенности человека, которые могут оказывать определенное влияние на формирование патологического процесса в разных отделах позвоночника [3].

Боль в шейном отделе позвоночника, согласно данным Международной ассоциации по изучению боли (IASP) встречается у 30-50% населения земного шара, причем в последнее десятилетие отмечается манифестация цервикалгии в более молодом возрасте. В качестве провоцирующих факторов выделяют травмы спортивного и производственного характера [4]. Одной из менее изученных причин шейного болевого синдрома является, так называемый, синдром «текстовой шеи». Синдром «текстовой

шеи» характеризуется флексией постановкой головы с формированием мышечно-тонических нарушений в области шеи и плечевого пояса, которые возникают при длительном использовании гаджетов, планшетов и работе за компьютером [6]. Многими исследователями также установлено определенное влияние интернет-аддикции на патопластику мышечно-скелетных болей в шейном отделе позвоночника [7]. Смартфон-зависимость и ее оценка в баллах по степеням наиболее полно представлены в статье М. Kwon [8].

Цель исследования – сравнительный анализ антропометрических показателей у студентов БГМУ при наличии выявленной смартфон-зависимости.

### Материал и методы

В исследовании приняли участие 79 студентов стоматологического факультета БГМУ, выразивших согласие принять участие в исследовании. Из них 35 (44,3%) юношей и 44 (55,7%) девушки, средний возраст которых составил  $21,36 \pm 0,26$  года. Все обследуемые при анкетировании предъявляли жалобы на боли в голове, шейном отделе позвоночника и верхнем плечевом поясе. На первом этапе исследование проводили с помощью разработанной нами программы для ЭВМ «Выявление смартфон-зависимости у пользователей

гаджетами» (патент РФ № 2023666136, дата государственной регистрации 16.08.2023) [5]. Данная программа позволяет определить продолжительность пользования смартфоном, в том числе для работы в текстовом режиме, оценить смартфон-зависимость в баллах, а также наличие головной боли и боли в верхнем плечевом поясе, шее и др. [5].

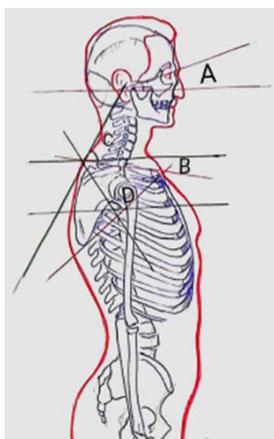


Рис. 1. Постуральные углы (сбоку)

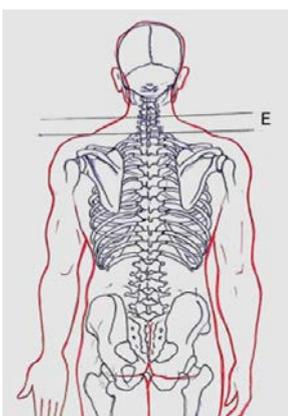


Рис. 2. Постуральные углы (сзади)

Второй этап включал в себя клинико-инструментальное и антропометрическое исследования. Измерение постуральных углов проводили согласно методике, предложенной L. Straker et al. [9]. Измерение проводили при помощи угломера Smart Protractor, который имеется в приложении Smart Tools для Android. Угломер основан на фотографической фиксации измерений. Шкала угломера неподвижна, а направляющая линия, отклонявшаяся от нулевой отметки, указывала на значение угла наклона. Оценивали угол наклона головы (А), измеряемый между линией, проведенной от угла глаза до середины козелка уха, и горизонтальной линией, проходящей через козелок; грудной угол (В) между линией, проведенной от остистого отростка  $C_{VII}$  до середины верхней границы рукоятки грудины и линией, проведенной от остистого отростка  $Th_{VIII}$  до середины верхней границы

рукоятки грудины; шейный угол (С) между линией, проведенной от середины козелка до остистого отростка  $C_{VII}$ , и горизонтальной линией, проходящей через остистый отросток  $C_{VII}$ ; угол отведения плеча (D) между линией, проведенной от середины головки плечевой кости до остистого отростка  $C_{VII}$ , и горизонтальной линией, проходящей через середину головки плечевой кости; угол плечевой асимметрии (Е) между линией, проведенной между акромиальными отростками лопаток, и горизонтальной линией, проходящей через остистый отросток  $C_{VII}$  (см. рис. 1,2).

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, все участники подписали информированное согласие.

### Результаты и обсуждение

Исследование показало, что у всех участвующих в исследовании студентов БГМУ было выявлено наличие алгических синдромов в области головы, шеи, верхнего плечевого пояса различной степени выраженности. Было установлено, что длительность применения смартфонов составляла более 5 лет. Использование гаджета более 5 часов в день выявлено у 60 (75%) человек, 3-4 часа в день – у 19 (25%) человек, а использование текстового редактора существенно не отличалось и составляло до 70% времени пользования смартфоном. Головные боли отмечали 52 (74,3%) человека, боли в шее – 31 (44,3%), в плече – 19 (27,1%) и запястье – 13 (18,6%), причем у одного обследуемого боль могла быть локализована в 2-3 отделах опорно-двигательной системы. Наибольший интерес представил результат измерения постуральных углов, который сравнивали с нормой [10] (см. таблицу).

Таблица  
Величина изучаемых антропометрических углов в сравнении с нормой

Изучаемые углы	Величина угла у обследуемых студентов в °	Средняя норма в ° (Prins, Y., 2008)
А (наклона головы)	24,11±4,92	14,65
В (грудной)	41,92±8,56	67,70
С (шейный)	39,88±8,14	39,60
Д (отведения плеча)	105,28±21,49	127,60
Е (плечевой асимметрии)	3,98±0,82	0

Величина угла А, которая позволяла судить о степени экстензии головы была значительно большей и указывала на наличие гиперлордоза шейного отдела позвоночника, тогда как угол В был меньше нормы, что позволяло определить степень уплощения грудного кифоза. Выявление угла Е, который в норме не выявляется, указывало на наличие асимметрии осанки. Смартфон-зависимость была выявлена

у всех обследуемых. Причем, тяжёлая степень зависимости (до 60 баллов) была выявлена у 17 (22%) студентов, у 54 (68%) определена средняя степень (40 баллов), легкая степень (до 20 баллов) – у 8 (10%) человек.

### Выводы

Таким образом, проведенное антропометрическое исследование с помощью программы для ЭВМ позволило определить группы риска синдрома «текстовой шеи» у студен-

тов БГМУ с различными отклонениями в поструральных углах, формирующих неоптимальный двигательный стереотип, который, по нашему мнению, может привести к формированию дистрофических изменениям в шейном отделе позвоночника и развитию мышечно-скелетных болей. Выявленная смартфон-зависимость может способствовать закреплению неоптимального положения головы, шеи и верхнего плечевого пояса.

### Сведения об авторах статьи:

**Пудваль Вадим Владимирович** – студент 5 курса ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pudval.vadim@mail.ru.

**Мамоян Арман Манвелович** – студент 5 курса ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mamoiyan28@mail.ru.

**Новиков Юрий Олегович** – д.м.н., профессор кафедры нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: profnovikov@yandex.ru.

**Герасимова Лариса Павловна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gerasimovalaris@rambler.ru.

**Амангелдиев Сулейман** – студент 5 курса ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: amangeldiyev250200@gmail.com.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Карпов, О.Э. Прогностическая медицина / О.Э. Карпов, А.Е. Храмов // Врач и информационные технологии. – 2021. – № 3. – С. 20-37. doi: 10.25881/18110193\_2021\_3\_20.
2. Николенко, В.Н. Отечественная конституциональная анатомия в аспекте персонализированной медицины / В.Н. Николенко, Д.Б. Никитюк, С.В. Чава // Сеченовский вестник. – 2013. – № 4 (14). – С. 9-17.
3. Кокушин, Д.Н. Анализ анатомо-антропометрических параметров позвонков у детей с идиопатическим сколиозом грудной локализации с применением 3D-КТ-навигации / Д.Н. Кокушин, С.В. Виссариев, А.Г. Баиндурашвили, В.А. Барт // Хирургия позвоночника. – 2016. – Т. 13, № 1. – С. 27-36.
4. Шейные болевые синдромы / под ред. Ю. О. Новикова. – Уфа: Верас, 2020. – 224 с.
5. Выявление смартфон-зависимости у пользователей гаджетами: пат. № 2023666136 Рос. Федерация; заявл. 03.08.2023; опубл.: 16.08.2023. Бюл. № 8.
6. Ahmadi, H. Musculoskeletal disorders associated with text neck syndrome: A systematic review. / Ahmadi H., Yalfani A., Gholami Borujeni B. // KAUMS Journal (FEYZ). – 2020. – Vol. 24, № 2. – P. 237-245.
7. Bottaro, R. The Association Between Upper Disorders and Psychological Well-Being and its Implication in Text Neck Syndrome: A Systematic Review / R. Bottaro, P. Faraci // Clin Neuropsychiatry. – 2022. – Vol. 19, N 5. – P. 280-287. doi: 10.36131/cnfioritieditore20220503.
8. Kwon, M. The smartphone addiction scale: development and validation of a short version for adolescents / M. Kwon, D.J. Kim, H. Cho, S. Yang // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, N 12. – P. e83558. doi: 10.1371/journal.pone.0083558.
9. Straker, L. An evaluation of visual display unit placement by electromyography, posture, discomfort and preference / L. Straker, K. Mekhora // International Journal of Industrial Ergonomics. – 2000. – Vol. 26, № 3. – P. 389-398.
10. Prins, Y. The aetiology of upper quadrant musculoskeletal pain in high school learners using desktop computers: a prospective study: doctoral dissertation – Stellenbosch: Stellenbosch University, 2008. – 141 p.

### REFERENCES

1. Karpov O.E., Hramov A.E. Predictive medicine. Medical Doctor and It. 2021; 3: 20-37. doi: 10.25881/18110193\_2021\_3\_20. (in Russ)
2. Nikolenko V. N., Nikityuk D. B., Chava S. V. Native constitutional anatomy in the aspect of the personificative medicine. Sechenov Medical Journal. 2013;4 (14):9-17. (in Russ)
3. Kokushin D.N., Vissarionov S.V., Baindurashvili A.G., Bart V.A. Analiz anatomo-antropometricheskikh parametrov pozvonkov u detej s idiopaticeskim skoliozom grudnoj lokalizacii s primeneniem 3D-KT-navigacii (Analysis of anatomical and anatomical parameters of names in children with idiopathic scoliosis of large localization using 3D-CT navigation). Hirurgija pozvonochnika. 2016; 13(1):27-36. (in Russ)
4. Shejnye bolevye sindromy (Cervical pain syndromes). Pod red. Ju. O. Novikova. Ufa: Veras, 2020: 224. (in Russ)
5. Vyjavlenie smartfon-zavisimosti u pol'zovatelej gadzhetami (Identification of smartphone addiction among gadget users): pat. № 2023666136 Ros. Federacija; zajavl. 03.08.2023; opubl.: 16.08.2023. Bjul. № 8. (in Russ)
6. Ahmadi H., Yalfani A., Gholami Borujeni B. Musculoskeletal disorders associated with text neck syndrome: A systematic review. KAUMS Journal (FEYZ). 2020; 24( 2):237-245. (in Engl)
7. Bottaro R. The Association Between Upper Disorders and Psychological Well-Being and its Implication in Text Neck Syndrome: A Systematic Review. Clin Neuropsychiatry. 2022;19(5):280-287. doi: 10.36131/cnfioritieditore20220503. (in Engl)
8. Kwon M., Kim D.J., Cho H., Yang S. The smartphone addiction scale: development and validation of a short version for adolescents. PLoS One. 2013; 8(12): e83558. doi: 10.1371/journal.pone.0083558. (in Engl)
9. Straker L., Mekhora K. An evaluation of visual display unit placement by electromyography, posture, discomfort and preference. International Journal of Industrial Ergonomics. 2000; 26( 3): 389-398. (in Engl)
10. Prins, Y. The aetiology of upper quadrant musculoskeletal pain in high school learners using desktop computers: a prospective study: doctoral dissertation – Stellenbosch: Stellenbosch University, 2008: 141. (in Engl)

А.А. Баландин, А.М. Димидова, И.А. Баландина  
**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИНЕЙНЫХ РАЗМЕРОВ МАТКИ  
У ЖЕНЩИН РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП ПО ДАННЫМ  
УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет  
им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

*Цель:* провести прижизненный сравнительный анализ размеров матки у женщин в первом и втором периодах зрелого возраста, в пожилом и старческом возрасте по данным ультразвукового исследования.

*Материал и методы.* В основу работы положены результаты ультразвукового исследования 102 женщин, которые проходили обследование в отделении гинекологии в период 2021-2022 гг. Все женщины дали согласие на исследование. Ультразвуковое исследование заключалось в определении продольного, поперечного и переднезаднего размеров матки с помощью трансвагинального доступа. Пациенток разделили на четыре группы в зависимости от возраста.

*Результаты.* При сравнении показателей размеров матки выявлено их статистически достоверное уменьшение от первого периода зрелого возраста к старческому возрасту как длины ( $t=24,98$ ;  $p<0,01$ ) и ширины матки ( $t=44,50$ ;  $p<0,01$ ), так и ее толщины ( $t=21,84$ ;  $p<0,01$ ).

*Выводы.* В период от первого периода зрелого возраста к старческому возрасту происходит уменьшение линейных размеров матки у женщин: длины, ширины, толщины ( $p<0,01$ ). Полученные результаты прижизненного сравнительного анализа линейных размеров матки у женщин на этапах старения организма позволяют понять возрастные анатомические особенности этого органа. Резюмируя вышесказанное, необходимо подметить, что результаты исследования являются базисом для дальнейших научных работ и могут быть востребованы врачами различных клинических специальностей.

*Ключевые слова:* матка, УЗИ, возраст, морфометрия.

A.A. Balandin, A.M. Dimidova, I.A. Balandina  
**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE LINEAR DIMENSIONS  
OF THE UTERUS IN WOMEN OF DIFFERENT AGE GROUPS  
ACCORDING TO ULTRASOUND EXAMINATION**

*Objective* was to carry out a lifetime comparative analysis of uterine size in women in the first, second period of adulthood, elderly, and senile age according to ultrasound data.

*Material and methods.* The work is based on the results of ultrasound examination of 102 women who were examined in the Department of Gynecology during the period of 2021 and 2022. All women gave their consent to the study. The ultrasound examination consisted of measuring the longitudinal, transverse, and anteroposterior dimensions of the uterus using transvaginal access. The patients were divided into four groups depending on their age.

*Results.* When comparing the indicators of uterine dimensions from the first period of adulthood to old age, their statistically significant decrease of both length ( $t=24.98$ ;  $p<0.01$ ) and width of the uterus ( $t=44.50$ ;  $p<0.01$ ), as well as its thickness - ( $t=21.84$ ;  $p<0.01$ ) were revealed.

*Conclusion.* From the first period of adulthood to old age, there is a decrease in the linear dimensions of the female uterus: its length, width, thickness ( $p<0.01$ ). The obtained results of lifetime comparative analysis of linear dimensions of the uterus in women at the stages of body aging allow us to understand the age-related anatomical features of this organ. Summarizing the above, it should be noted, that the results obtained in the study are the basis for further scientific work and can be demanded by doctors of various clinical specialties.

*Key words:* uterus, ultrasonography, age, morphometry.

За последние десятилетия в медицине наблюдается все большая необходимость в грамотном подходе к ведению пациентов старших возрастных групп. Сложившаяся ситуация требует от специалистов индивидуального подхода к таким пациентам, так как им присуща коморбидность с наличием сопутствующей патологии, а также большая и даже порой избыточная фармподдержка, негативно влияющая на профилактику различных заболеваний и реабилитационный потенциал, что подтверждается большим количеством современных исследований [1,2,3,4]. Среди лиц пожилого возраста отдельно хочется выделить пациентов женского пола. Во-первых, по статистическим данным они имеют численное преимущество среди когорты пожилых людей [5,6]. Во-вторых, в жизни любой женщины, вступившей в поздние периоды постнатально-

го онтогенеза, происходит целый комплекс физиологических изменений, который запрограммирован на генетическом уровне и связан с угасанием гормональной функции репродуктивной системы, например менопауза [7-8].

Наше внимание, как предмет исследования, привлекла одна из ключевых структур репродуктивной женской системы – мышечный полый орган (матка). Любые морфофункциональные нарушения матки могут вызывать такие социально значимые патологии, как бесплодие или сложности при вынашивании плода, а также тяжелые осложнения у пациенток в послеродовом периоде [9-10]. Для современной системы здравоохранения крайне необходимы высокоточные и быстрые методы прижизненной диагностики органов. К таким методам можно отнести ультразвуковое исследование (УЗИ), которое позволяет

неинвазивно и в кратчайшие сроки получить необходимую информацию [11].

Проведено достаточное количество исследований, направленных на выработку правильного подхода к ведению пациенток при различных патологических состояниях репродуктивного здоровья [12,13,14]. Однако при этом крайне мало уделяется внимания анатомическим особенностям матки как органа в возрастном аспекте. Существует немало руководств по ультразвуковой диагностике на высоком научном уровне и с качественным методологическим подходом. Однако к большому сожалению, четкой привязанности к возрастным периодам человека нет [15,16]. При знакомстве с литературой найти работ по анатомическому анализу размеров матки во время физиологического старения женщин разных возрастных групп с использованием прижизненной методики визуализации нам не удалось. Именно этому вопросу мы и посветили свое исследование.

Цель исследования – провести прижизненный сравнительный анализ размеров матки у женщин в первом и втором периодах зрелого возраста, а также в пожилом и старческом возрасте по данным ультразвукового исследования.

#### Материал и методы

В основе работы результаты ультразвукового исследования 102 женщин, обследованных в гинекологическом отделении ГБУЗ «ЛККБ» в 2021–2022 гг. Исследование проводилось по медицинским показаниям для исключения вероятной патологии репродуктивной системы, на которое все респонденты дали согласие.

Для исследования был выбран аппарат Voluson E10 (General Electric) с внутрисполостным датчиком RAB2-5-D (см. рисунок). Определяли продольный размер матки (длина), поперечный (ширина), а также переднезадний (толщина) размеры матки с помощью трансвагинального доступа. Выборку исследования составили женщины с нормальными размерами таза, имеющие в анамнезе не более двух беременностей без патологий репродуктивной системы. Временной период после последней беременности составил более одного года.

Результаты исследования были скомпонованы в четыре группы в зависимости от возраста женщин. I группа состоит из 27 женщин (22-35 лет), II группа включила в себя 23 женщины второго периода зрелого возраста (36-56 лет), в III группу вошли 26 женщин пожилого возраста (57-72 года) и IV группу составили 26 женщин старческого возраста (75-88 лет).

Для статистического анализа была использована программа Microsoft Excel 2014. Результаты представлены в виде значений средней арифметической величины (M) и стандартной ошибки (m), медианы, вариационного коэффициента. Параметрический t критерий Стьюдента использовали для проверки равенства средних значений в двух выборках. Достоверными считали отличия при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Данные о линейных размерах матки в исследуемых возрастных периодах представлены в табл. 1, 2 и 3.

Таблица 1

Длина матки у женщин разного возраста по данным ультразвукового исследования, мм (n=102)

Возрастной период	M±m	Max	Min	σ	Cv	Me
Первый период зрелого возраста (n=27)	52,30±0,50	56,0	47,8	2,58	0,13	52,6
Второй период зрелого возраста (n=23)	55,11±1,42	64,4	43,2	6,80	0,84	55,6
Пожилой возраст (n=26)	35,80±1,04	42,1	23,2	5,28	0,78	37,1
Старческий возраст (n=26)	28,52±0,81	35,4	20,5	4,13	0,60	28,9

Таблица 2

Ширина матки у женщин разного возраста по данным ультразвукового исследования, мм (n=102)

Возрастной период	M±m	Max	Min	σ	Cv	Me
Первый период зрелого возраста (n=27)	50,95±0,39	54,9	47,3	2,04	0,08	50,8
Второй период зрелого возраста (n=23)	51,41±1,50	64,7	39,2	7,20	1,01	50,4
Пожилой возраст (n=26)	40,87±0,52	44,1	34,2	2,63	0,17	41,3
Старческий возраст (n=26)	34,58±0,64	39,6	26,1	3,25	0,30	34,7

Таблица 3

Толщина матки у женщин разного возраста по данным ультразвукового исследования, мм (n=102)

Возрастной период	M±m	Max	Min	σ	Cv	Me
Первый период зрелого возраста (n=27)	39,67±0,18	41,4	38,2	0,93	0,02	39,7
Второй период зрелого возраста (n=23)	45,23±1,46	54,2	33,8	7,02	1,09	48,4
Пожилой возраст (n=26)	29,63±1,08	39,3	19,7	5,53	1,03	30,7
Старческий возраст (n=26)	22,96±0,33	25,7	20,0	1,69	0,12	22,9

При УЗИ орган четко визуализируется. Просматривается стратификация стенки матки, которая состоит из трех слоев: эндометрия, миометрия и периметрия. Структура миометрия гомогенная, изоэхогенная. К старческому возрасту стратификация стенок сохраняется, при этом эндометрий становится тоньше, превращаясь в гиперэхогенную полосу (см. рис).



Рис. Эхограмма матки женщины 37 лет. Измерение длины, ширины и толщины органа.

При сравнении показателей размеров матки выявлено их статистически достоверное уменьшение от первого периода зрелого возраста к старческому возрасту как длины ( $t=24,98$ ;  $p<0,01$ ) и ширины матки ( $t=44,50$ ;  $p<0,01$ ), так и ее толщины – ( $t=21,84$ ;  $p<0,01$ ).

Отдельно необходимо отметить выявленную тенденцию к увеличению линейных размеров матки от первого периода ко второму периоду зрелого возраста ( $p>0,05$ ). На наш взгляд, волокна миометрия подвергаются определенной биомеханической нагрузке при растяжении во время вынашивания плода. Данное статическое механическое воздействие является достаточно продолжительным во временном интервале, что приводит к вытягиванию сарколеммы и дальнейшему увеличению линейных размеров органа, несмотря на множество приспособительных механизмов со стороны клеток [17,18].

Учеными, занимающимися изучением вопросов физиологического старения тканей организма, давно доказано, что этот процесс системный. Он происходит одновременно во всех тканях организма, от костной до нервной. И хотя точки приложения силы этого процесса разные, а каждая ткань стареет по-своему, все сводится к единому итогу – с возрастом биохимический хаос нарушает гомеостатический баланс, что приводит к неэффективности субкомпенсаторных механизмов. Кости становятся менее плотными и эластичными, накапливая в себе микротрещины, в стенках сосудов кровеносного русла возникает остановка кле-

точного цикла из-за некачественной биодоступности оксида азота, что приводит к формированию повышенной жесткости артерий, а в нервной ткани со временем происходит разрастание астроглии, как следствие нарушений этапов процесса нейрогенеза [17-20].

Что касается запуска возрастных инволютивных изменений в репродуктивной системе, то в первую очередь ключевая роль в этом запуске принадлежит половым гормонам, в частности эстрогену. Уже к середине XX века установлена ключевая функция этого гормона – мощная вазодилатация, так называемое расширение просвета сосудов. При этом максимальная эффективность процесса вазодилатации при воздействии эстрогена наблюдается именно в сосудистом русле органов репродуктивной системы женщин. Эта особенность обусловлена тем, что хотя артерии матки, как и кровеносные сосуды других внутренних органов, состоят из одного концентрического слоя эндотелия, окруженного несколькими слоями гладкомышечных клеток, в их стенках есть особенность. Они содержат огромное количество рецепторов к эстрогену, генетически расположенных на клетках-мишенях. Важно заметить, что вазодилатирующий эффект эстрогенов имеет важное функциональное значение не только в обеспечении фазности овариального цикла, но и играет важнейшую роль во время беременности. Особняком стоит тот факт, что эстроген не просто «расширяет сосуды», а является непосредственным помощником в создании «биохимической основы» во время активно формирующегося маточно-плацентарного сосудистого русла. Количество путей воздействия этого гормона на процесс вазодилатации огромно: задействуется обширная палитра газотрансмиттеров – NO, CO, H<sub>2</sub>S. Причем многие из этих механизмов до сих пор изучены не до конца. Так, каждый из этих газотрансмиттеров имеет свой механизм. Например, молекула NO, наиболее изученная среди прочих, эндогенно биосинтезируется путем превращения аргинина в цитруллин в присутствии молекулярного O<sub>2</sub>. Несмотря на то, что «время жизни» в тканях NO не превышает десяти секунд, эта молекула идеально подходит в качестве сигнальной молекулы. Она активирует фермент гуанилилциклазу, расслабляя сосуды микроциркуляторного русла, что приводит к вазодилатации и увеличению кровотока в стенках органа. А вот молекула CO, чью физиологическую функцию как газотрансмиттера установили лишь в 1993 году, ингибирует сократительную способность миометрия человека через систему внутрикле-

точных сигнальных белковых молекул. Однако количество фолликулов в яичнике, от которых напрямую зависит обеспечение стадийности поддержания гормонального цикла, зафиксировано еще в процессе эмбрионального развития. «Критическим порогом» считается количество функционирующих фолликулов ниже 1000, что приводит к запуску инволютивных процессов и прекращению активного синтеза половых гормонов. Как следствие, когда концентрация эстрогена с возрастом падает, это негативно влияет на микроциркуляторное кровоснабжение тканей матки, что ведет к уменьшению линейных размеров органа и ее клеточной архитектоники [21-23].

## Заключение

От первого периода зрелого возраста к старческому возрасту происходит уменьшение линейных размеров матки женщины: длины, ширины, толщины ( $p < 0,01$ ). Результаты, полученные на этапах старения организма при прижизненном сравнительном анализе линейных размеров матки у женщин, позволяют понять возрастные анатомические особенности этого органа. Резюмируя вышесказанное, необходимо подметить, что результаты, полученные в исследовании, являются базисом для дальнейших научных работ и могут быть востребованы врачами различных клинических специальностей.

### Сведения об авторах статьи:

**Баладин Анатолий Александрович** – к.м.н., доцент кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26. E-mail: balandinnauka@mail.ru.

**Димидова Алина Маноловна** – методист кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26. E-mail: alina.nefidova2013@yandex.ru.

**Баладина Ирина Анатольевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26. E-mail: balandina\_ia@mail.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баладин, А.А. Эффективность лечения пациентов пожилого возраста с черепно-мозговой травмой, осложненной субдуральной гематомой/ А.А. Баладин, И.А. Баладина, М.К. Панкратов // Успехи геронтологии. – 2021. – Т. 34, №3. – С.461-465. DOI: 10.34922/AE.2021.34.3.017
2. Габитова, М.А. Хрупкость у пациентов старческого возраста с фибрилляцией предсердий как предиктор геморрагических осложнений на фоне лечения прямыми пероральными антикоагулянтами / М.А. Габитова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – №39(6). – С. 70-76. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-20-32-38
3. Хамидов, У.Б. Традиционные методы лечения возрастной макулярной дегенерации/У.Б. Хамидов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2022. – №3(99). – С. 55-59
4. Чичкова, М.А. Влияние коморбидной патологии и клинико-прогностических факторов на исходы инфаркта миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста/ М.А. Чичкова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – №14(1). – С.101-107 DOI: 10.17021/2019.14.1.101.107
5. Jasienska G. Costs of reproduction and ageing in the human female/ G. Jasienska// Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. –2020.–V. 375, №1811. –P:20190615. DOI: 10.1098/rstb.2019.0615
6. Woods, NF Aging Well: Observations From the Women's Health Initiative Study./ Woods NF, Rillamas-Sun E, Cochrane BB, [et al.] // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. –2016. –V.71(Suppl 1):S3–S12. DOI:10.1093/gerona/glv054
7. Гаспарян, С.А. Менопауза: вверх по лестнице, ведущей вниз / С.А. Гаспарян // Медицинский совет. – 2020. – Т.13. –С.76-83. DOI:10.21518/2079-701X-2020-13-76-83
8. Velez, M.P. Age at natural menopause and physical functioning in postmenopausal women: the Canadian Longitudinal Study on Aging. / M.P. Velez [ et al.] //Menopause. 2019. –V. 26, №9.–P:958-965. DOI: 10.1097/GME.0000000000001362.
9. Климова, К.В. Выявление наиболее значимых факторов, predisposing к развитию осложнений последового периода родов и послеродового периода / К.В. Климова, Н.А. Чикалина, С.Ю. Досова // Тверской медицинский журнал. – 2016. – №3. – С. 72-75.
10. Yushi Yoshimasa Bioengineering of the Uterus. / Yushi Yoshimasa, Tetsuo Maruyama. //Reprod Sci. – 2021. –V.28, №6. –P.1596–1611. DOI: 10.1007/s43032-021-00503-8
11. Каган, И.И. Применение методов прижизненной визуализации (КТ, МРТ, УЗИ) в клинико-анатомических исследованиях/ И.И. Каган [и др.]// Клиническая анатомия и экспериментальная хирургия. – 2002. –№2.–С.28-34.
12. Балан, В.Е. Эндометриоз в постменопаузе/ В.Е. Балан [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. –2020.–Т.20, №1. – С.39-43. DOI: 10.17116/rosakush20202001139
13. Зеленцова, Л.Р. Эндотелиальная дисфункция у женщин перименопаузального возраста / Л.Р. Зеленцова, Г.Э. Кузнецов, Л.Р. Тенчурина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2022. –Т.3, №99. –С.19-24.
14. Шахабова, Х.Р. Воспаление матки и репродуктивные нарушения у женщин./Х.Р. Шахабова [и др.]// Главный врач Юга России. – 2022. –Т.2, №38. –С.17-21.
15. Пальмер, П.Е.С. Руководство по ультразвуковой диагностике /П.Е.С. Пальмер. –Женева:ВОЗ, 2000.–325с.
16. Диагностический ультразвук. 1-е издание [Электронный ресурс] /А.В. Зубарев, В.Е. Гаждонова. – М.: Реальное Время, 1999. URL: <https://z-lib.io/book/15400833> (дата обращения 23.12.2023).
17. Coleman, H.A. Changes in the mechanisms involved in uterine contractions during pregnancy in guinea-pigs./ H. A. Coleman [ et al.]// J Physiol. – 2000. – V. 15, 523 Pt 3(Pt 3). –P:785-98. doi: 10.1111/j.1469-7793.2000.00785.x.
18. Norian, J.M. Characterization of tissue biomechanics and mechanical signaling in uterine leiomyoma. / J.M. Norian [et al.] //Matrix Biol. – 2012. – V.31, №1. –P:57-65. doi: 10.1016/j.matbio.2011.09.001.
19. Баладин, А.А. Сравнительная иммуногистохимическая характеристика глиоархитектоники таламуса человека молодого и старческого возраста / А.А. Баладин, Л.М. Железнов, И.А. Баладина // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2021. – Т.10, №4. –С.14-18. DOI:10.18499/2225-7357-2021-10-4-14-18
20. Беднов, И.А. Патфизиологические механизмы возрастных изменений сосудов и возможные пути коррекции./И.А. Беднов [и др.] // International Journal of Medicine and Psychology.// – 2023. –Т.6, №2. –С. 54-67.
21. Boskey, A.L. Aging and Bone. / A.L. Boskey, R. Coleman. // JDR. –2010. –V.89, №12. –P:1333-1348. DOI:10.1177/0022034510377791

22. Jorgensen, C. Hormonal Regulation of Mammalian Adult Neurogenesis: A Multifaceted Mechanism. / Jorgensen C, Wang Z. // *Biomolecules*. – 2020. –V.10, №8. – P:1151. doi: 10.3390/biom10081151
23. Баландина, И.А. Морфологические различия ампулы маточной трубы в молодом и старческом возрасте/ И.А. Баландина, А.М. Некрасова, А.А. Баландин// *Успехи геронтологии*. – 2021. –Т.34, №6. –С.857-862. DOI: 10.34922/AE.2021.34.6.006
24. Faddy, M.J. A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women./ M.J. Faddy, R. G. Gosden // *Hum. Reprod.* – 1996. –V. 11, №7. –P:1484-1486.
25. Jin Bai Estrogen Receptors and Estrogen-Induced Uterine Vasodilation in Pregnancy/ Jin Bai [et al.] // *Int J Mol Sci.* –2020. –V.21, №12. –P: 4349. DOI: 10.3390/ijms21124349

## REFERENCES

1. Balandin A.A., Balandina I.A., Pankratov M.K. Effectiveness of treatment of elderly patients with traumatic brain injury complicated by subdural hematoma. *Advances in gerontology = Uspekhi gerontologii*. 2021; 34(3):461-465 DOI: 10.34922/AE.2021.34.3.017. (In Russ).
2. Gabitova M.A., Krupenin P.M., Sokolova A.A., Napalkov D.A., Fomin V.V. «Fragility» as a predictor of bleedings in elderly patients with atrial fibrillation taking direct oral anticoagulants. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (6): 70–76. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-20-32-38. (In Russ).
3. Khamidov U.B., Shaymardanova L.M., Latypova E.A., Zagidullina A.S. Traditional methods of treatment of age-related macular degeneration. *Bashkortostan Medical Journal*. 2022;3(99):55-59. (In Russ).
4. Chichkova M.A., Zav'yalov B.G., Chichkov Yu.M., Kozlova O.S., Chichkov A.M., Kadiev G.M. The effect of comorbid pathology and clinical and prognostic factors on the outcome of myocardial infarction in elderly and senile patients. *Astrahanskij medicinskij zhurnal*. 2019;14(1):101-107 DOI: 10.17021/2019.14.1.101.107. (In Russ).
5. Jasienska G. Costs of reproduction and ageing in the human female. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2020;375(1811):20190615. (in Engl) doi: 10.1098/rstb.2019.0615
6. Woods NF, Rillamas-Sun E, Cochrane BB, [et al.]. Aging Well: Observations From the Women's Health Initiative Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(Suppl 1):3–12. (in Engl) doi:10.1093/gerona/glv054
7. Gasparyan SA, Vasilenko IA, Papikova KA, Drosova LD. Menopause: up the stairs leading down. *Medicinskij sovet*. 2020;(13):76-83. (in Engl) doi:10.21518/2079-701X-2020-13-76-83
8. Velez M.P., Alvarado B.E., Rosendaal N., da Câmara S.M., Belanger E., Richardson H., Pirkle C.M. Age at natural menopause and physical functioning in postmenopausal women: the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause*. 2019;26(9):958-965. (in Engl) doi: 10.1097/GME.0000000000001362.
9. Klimova K.V., Chekalina N.A., Nosova S.V. Identification of the most significant factors predisposing to the development of complications in the postpartum period and the postpartum period after childbirth. *Tver Medical Journal*. 2016;(3):72-75. (In Russ).
10. Yushi Yoshimasa, Tetsuo Maruyama. Bioengineering of the Uterus. *Reprod Sci*. 2021; 28(6):1596–1611. (in Engl) doi: 10.1007/s43032-021-00503-8
11. Kagan I.I., Chemezov S.V., Zhelezov L.M., Kim V.I., Fateev I.N., Levoshko L.I., Selivanov V.I., Adegamova A.M., Ishkov S.V., Grudkin A.A., Lyashchenko D.N. Application of methods of in vivo imaging (CT, MRI, ultrasound) in clinical and anatomical studies. *Klinicheskaya anatomiya i eksperimental'naya hirurgiya*. 2002;(2):28-34. (In Russ).
12. Balan V.E., Yermakova E.I., Tikhomirova E.V., Tsar'kova A.V. Postmenopausal endometriosis. *Rossiyskij vestnik akushera-ginekologa*. 2020;20(1):39-43 DOI: 10.17116/rosakush20202001139. (In Russ).
13. Zelensova L.R., Kuznetsov G.E., Tenchurina L.R. Endothelial dysfunction in women of perimenopausal age. *Bashkortostan Medical Journal*. 2022;3(99):19-24 (In Russ).
14. Shakhabova H.R., Palieva N.V., Petrov YU.A., Chernavsky V.V. Inflammation of the uterus and reproductive disorders in women. *Glavnyj vrach yuga Rossii*. 2022;2(38):17-21 (In Russ).
15. P.E.S. Pal'ner. *Manual of Ultrasound Diagnosis*. WHO. 2000. (In Russ).
16. Zubareva A.V. *Diagnostic ultrasound. 1-e izdanie – M: Real'noe Vremya*, 1999. (In Russ).
17. Coleman H.A., Hart J.D., Tonta M.A., Parkington H.C. Changes in the mechanisms involved in uterine contractions during pregnancy in guinea-pigs. *J Physiol*. 2000 15;523 Pt 3(Pt 3):785-98. (in Engl) doi: 10.1111/j.1469-7793.2000.00785.x.
18. Norian J.M., Owen C.M., Taboas J., Korecki C., Tuan R., Malik M., Catherino W.H., Segars J.H. Characterization of tissue biomechanics and mechanical signaling in uterine leiomyoma. *Matrix Biol*. 2012;31(1):57-65. (in Engl) doi: 10.1016/j.matbio.2011.09.001.
19. Balandin A.A., Zhelezov L.M., Balandina I.A. Comparative immunohistochemical characteristics of the glioarchitectonics of the thalamus of a young and senile person. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2021; 10(4):14-18. (In Russ.). doi:10.18499/2225-7357-2021-10-4-14-18.
20. Bednov I.A., Shur V.Yu., Trizno E.V. et al. Pathophysiological mechanisms of age-related vascular changes and possible ways of correction. *International Journal of Medicine and Psychology*. 2023;6(2):54-67. (in Engl)
21. A.L. Boskey, R. Coleman. *Aging and Bone*. JDR. 2010;89(12):1333–1348. (in Engl) doi:10.1177/0022034510377791
22. Jorgensen C, Wang Z. Hormonal Regulation of Mammalian Adult Neurogenesis: A Multifaceted Mechanism. *Biomolecules*. 2020;10(8):1151. (in Engl) doi: 10.3390/biom10081151
23. Balandina I.A., Nekrasova A.M., Balandin A.A. Morphological differences of the fallopian tube ampoule in young and old age. *Advances in gerontology = Uspekhi gerontologii*. 2021; 34(6):857-862 (In Russ). doi: 10.34922/AE.2021.34.6.006.
24. Faddy M.J., Gosden R. G. A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women. *Hum. Reprod*. 1996; 11(7):1484-1486 (in Engl)
25. Jin Bai, Qian-Rong Qi, Yan Li, Robert Day, Josh Makhoul, Ronald R. Magness, and Dong-bao Chen. Estrogen Receptors and Estrogen-Induced Uterine Vasodilation in Pregnancy. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(12): 4349. DOI: 10.3390/ijms21124349

М.А. Иванов<sup>1</sup>, И.Н. Яшина<sup>1</sup>, С.В. Ключкова<sup>2</sup>, Ф.Д. Яшин<sup>1</sup>, Д.Ю. Рыбалко<sup>3</sup>  
**СИСТЕМНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ СТРОЕНИЯ ГРУДНЫХ ПОЗВОНКОВ  
И ОКОЛОПОЗВОНОЧНЫХ МЫШЦ У ЖЕНЩИН ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА  
ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Курск

<sup>2</sup>Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, г. Москва

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

*Цель исследования* – выявление закономерностей строения и взаимоотношения элементов грудного отдела позвоночного столба и окружающих его мышц у женщин зрелого возраста.

*Материал и методы.* Исследование выполнено на компьютерных томограммах грудного отдела позвоночника у 117 женщин 36-65 лет. Измерения на томограммах проводились в трех плоскостях с помощью программы RadiAnt. Оценивались медиана, интерквартильный диапазон Q1-Q3, рассчитывалась статистика критерия Вилкоксона. После кластеризации в каждом сегменте были отобраны 12 максимально значимых параметра, между которыми был проведен факторный анализ (ФА) методом главных компонент.

*Результаты.* С увеличением порядкового номера позвонков происходит увеличение размеров тел позвонков и паравертебрального мышечного массива неравномерно. Длина остистого отростка и расстояние между поперечными отростками уменьшаются с увеличением порядкового номера позвонка. Ширина паравертебрального мышечного массива максимальна на уровне сегментов 2-4 грудных позвонков.

*Заключение.* Проведенный анализ выявил два фактора и позволил функционально разделить единую костно-мышечную систему «грудные позвонки–паравертебральные мышцы» на четыре отдела.

**Ключевые слова:** грудной позвонок женщины, околопозвоночные мышцы.

M.A. Ivanov, I.N. Yashina, S.V. Klochkova, F.D. Yashin, D.Yu. Rybalko  
**SYSTEMIC INTERACTION OF THE STRUCTURE  
OF THE THORACIC VERTEBRAE AND PARAVERTEBRAL MUSCLES  
IN MATURE WOMEN ACCORDING TO COMPUTED TOMOGRAPHY**

*The purpose of the study* is to identify patterns of structure and interrelation of elements of the thoracic spine and surrounding muscles in mature women.

*Material and methods.* The study was performed on computed tomograms of the thoracic spine in 117 women aged 36-65 years old. The measurements on the tomograms were carried out in three planes using the RadiAnt program. The median and the interquartile Q1-Q3 range were estimated, and the statistics of the Wilcoxon test was calculated. After clustering, 12 maximum significant parameters were selected in each segment. Between them a factor analysis (FA) was performed using the principal component method.

*Results.* With an increase in the ordinal number of vertebrae, the size of the vertebral bodies and the paravertebral muscle mass increase non-uniformly. The length of the spinous process and the distance between the transverse processes decrease with an increase in the ordinal number of the vertebra. The width of the paravertebral muscle mass is maximal at the level of 2-4<sup>th</sup> thoracic vertebrae segments.

*Conclusion.* FA revealed two factors and allowed us to functionally divide the unified musculoskeletal system "thoracic vertebrae - paravertebral muscles" into four sections.

**Key words:** female thoracic vertebra, paravertebral muscles.

Эволюция рентгенодиагностических технологий в выявлении заболеваний опорно-двигательного аппарата значительно облегчила работу клинических специалистов: травматологов-ортопедов, вертебрологов, нейрохирургов, врачей-реабилитологов. За помощью к указанным специалистам обращаются пациенты с нарушением опорно-двигательного аппарата различной степени тяжести. Такие расстройства сопровождаются не только функциональными нарушениями, но и морфологическими проявлениями патологии, выявляемыми чаще всего с помощью лучевых методов диагностики. При этом информация о нормальной витальной анатомии человека в целом, и в частности позвоночного столба и его окружения до сих пор носит преимущественно описательный характер [1,2]. Развитие компьютерных технологий обработки информации, в том числе технологий по-

иска скрытых закономерностей в больших массивах данных (data mining), в свою очередь позволяет обнаруживать такие закономерности и связи между исследуемыми элементами (в нашем случае – элементами, образующими систему осевого скелета человека). Как любая биологическая система, функционирующая на основе принципов эвристической самоорганизации, осевой скелет изменяется в зависимости от нагрузки и условий функционирования, что и приводит к перестройке этой системы и, рано или поздно, начинает проявляться вначале в виде функциональных расстройств, а позднее – в виде морфологических проявлений патологического процесса. Именно с патологически перестроенной системой осевого скелета и имеют дело клиницисты.

Как правило, заболевания грудного отдела позвоночника являются приобретенными и

развиваются продолжительное время [3,4]. Механизмом, запускающим развитие патологии грудного отдела позвоночника, большинство исследователей считают длительное нарушение биомеханики, наличие асимметрии мышечного корсета, окружающего позвоночный столб [5-7]. Поэтому не оценивать степень развития околопозвоночных мышц, исследуя системную организацию позвоночного столба, было бы неправильно. При планировании любых манипуляций на позвоночнике врач должен иметь представление о системной организации комплекса позвоночный столб – паравертебральный мышечный массив у здоровых людей, которое на данный момент полностью в научных кругах не сформировано.

Цель настоящего исследования – выявить закономерности строения и взаимоотношения элементов грудного отдела позвоночного столба и окружающих его мышц у женщин зрелого возраста.

Исследование выполнено с использованием компьютерных томограмм грудного отдела позвоночника 117 женщин в возрасте от 36 до 65 лет. Исследование проводилось в соответствии со стандартами Good Clinical

Practise и принципами Хельсинкской декларации, 2013г. До включения в исследование получено одобрение РЭК при ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (протокол № 10 от 9.11.2020.) и письменное информированное согласие. Отбор пациентов проводился на основании отсутствия визуальных признаков травм позвоночного столба, специфических и неспецифических воспалительных заболеваний, что определялось экспертом врачом-рентгенологом. Критериями исключения из исследования явились рентгенологически диагностированы: полисегментарный остехондороз 2-й степени и выше, деформирующий спондилез, межпозвоночный и реберно-позвоночный остеоартроз, фиксирующий лигаментоз (болезнь Форестье), деформации и изменения структуры позвонков, онкологические заболевания.

Снимки получены на томографе Aquilion 16 TSX-101A с толщиной среза 1 мм, индекс реконструкции 5 мм. Измерения на томограммах проводились в трех плоскостях с помощью программы RadiAnt DICOM VIEWER. Методика измерений представлена на рис. 1.

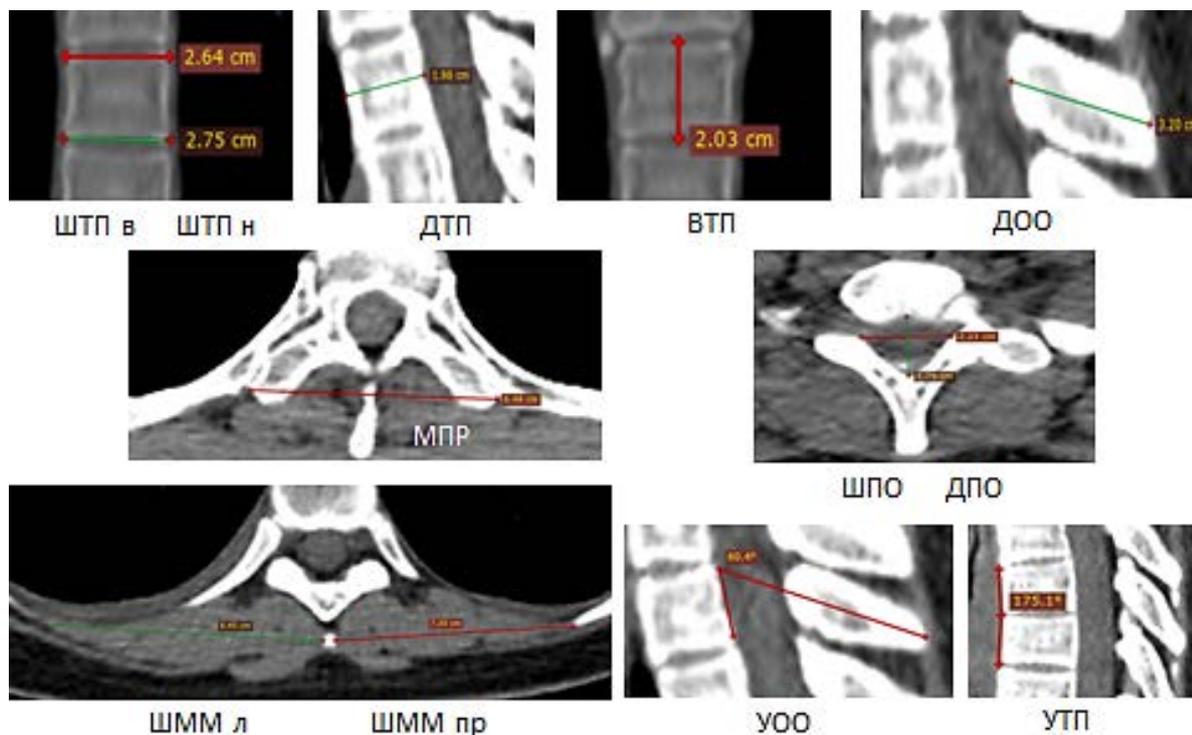


Рис. 1. Методика измерения структур грудных позвонков в программе RadiAnt DICOM Viewer  
Обозначения: ШТПв и ШТПн – ширина тела позвонка, верхняя и нижняя; ДТП – длина тела позвонка; ВТП – высота тела позвонка; ДОО – длина остистого отростка; МПР – расстояние между поперечными отростками; ШПО и ДПО – ширина и длина позвоночного отверстия; ШММл и ШММпр – ширина левого и правого мышечных массивов; УОО – угол расположения остистого отростка; УТП – угол между телами позвонков.

В каждом сегменте позвоночного столба в трех плоскостях измерялись линейные размеры тел позвонков, ножек, отростков и ширина мышечных массивов, углы отхождения

остистых отростков и углы между телами позвонков. Все измерения производились дважды, средние значения заносились в таблицы, дальнейшая обработка данных производилась

в программе Statistica 9.0 с использованием кластерного и факторного анализов методом главных компонент. Поскольку нормального распределения не выявлено, для описания степени выраженности каждого из исследуемых параметров применялись медиана и оценка интерквартильного диапазона (Me; Q1-Q3). С целью выявления достоверности отличий в размерах рядом расположенных позвон-

ков рассчитывалась статистика критерия Вилкоксона при сравнении двух связанных выборок. После проведенной статистической обработки и кластеризации методом главных компонент для последующего анализа из 37 параметров [8,9] в каждом сегменте были отобраны 12 параметров, имеющих максимальную значимость. Результаты представлены в табл. 1-2.

Таблица 1

Линейные размеры тел грудных позвонков						
Позвонок	ШТП верхняя, см	ШТП нижняя, см	ДТП, см	ВТП, см	ШПО, см	ДПО, см
Th1 (Me, Q1-Q3)	2,67; 2,64-2,83	2,88; 2,67-3,02	1,89; 1,79-2,22	2,05; 1,85-2,17	2,2; 2,03-2,63	1,79; 1,55-1,86
р к. Вилкоксона Th1-Th2				0,043		
Th2 (Me, Q1-Q3)	2,84; 2,77-2,94	2,99; 2,72-3,03	1,98; 1,90-2,07	2,31; 1,98-2,41	2,24; 2,02-2,43	1,54; 1,32-2,05
р к. Вилкоксона Th2-Th3				0,019	0,017	0,025
Th3 (Me, Q1-Q3)	2,58; 2,47-2,73	2,94; 2,76-3,0	1,99; 1,86-2,25	1,94; 1,83-2,02	1,79; 1,63-2,14	1,69; 1,54-2,08
р к. Вилкоксона Th3-Th4	0,012	0,025	0,012		0,006	
Th4 (Me, Q1-Q3)	2,34; 2,15-2,6	2,61; 2,48-2,87	2,21; 1,93-2,42	1,99; 1,87-2,21	2,43; 2,13-2,54	1,91; 1,71-2,04
р к. Вилкоксона Th4-Th5					0,0028	0,07
Th5 (Me, Q1-Q3)	2,43; 2,27-2,67	2,59; 2,47-2,84	2,15; 1,99-2,41	1,94; 1,85-2,0	1,97; 1,57-2,12	1,64; 1,56-1,87
р к. Вилкоксона Th5-Th6				0,009		
Th6 (Me, Q1-Q3)	2,54; 2,38-2,89	2,8; 2,57-3,14	2,26; 2,06-2,46	1,78; 1,69-1,84	1,98; 1,73-2,34	1,69; 1,54-1,84
р к. Вилкоксона Th6-Th7	0,05				0,025	
Th7 (Me, Q1-Q3)	2,91; 2,67-2,97	2,97; 2,69-3,28	2,51; 2,19-2,85	1,76; 1,72-1,83	1,86; 1,66-2,04	1,73; 1,59-1,86
р к. Вилкоксона Th7-Th8	0,014	0,023	0,036	0,03		
Th8 (Me, Q1-Q3)	3,21; 3,04-3,4	3,56; 3,21-3,86	2,68; 2,43-3,33	2,08; 1,95-2,46	1,78; 1,62-2,12	1,62; 1,46-1,73
р к. Вилкоксона Th8-Th9		0,02				
Th9 (Me, Q1-Q3)	3,12; 2,85-3,27	3,32; 3,13-3,4	2,96; 2,45-3,22	2,01; 1,98-2,21	1,78; 1,55-2,03	1,61; 1,51-1,7
р к. Вилкоксона Th9-Th10	0,0008	0,001			0,0014	0,0082
Th10 (Me, Q1-Q3)	3,51; 3,35-3,7	3,9; 3,37-4,01	2,66; 2,6-3,23	2,22; 2,14-2,36	2,04; 1,95-2,22	1,79; 1,59-1,93
р к. Вилкоксона					0,0026	
Th11 (Me, Q1-Q3)	3,58; 3,5-3,83	3,9; 3,78-4,07	2,94; 2,52-3,52	2,45; 2,25-2,56	2,41; 2,12-2,67	1,68; 1,47-1,83
р к. Вилкоксона Th11-Th12					0,033	
Th12 (Me, Q1-Q3)	3,74; 3,62-3,94	3,93; 3,89-4,07	2,83; 2,6-3,39	2,36; 2,19-2,64	2,1; 1,99-2,35	1,79; 1,58-1,89

В ходе исследования наряду с увеличением размеров тел позвонков от первого к двенадцатому грудному позвонку выявлено уменьшение ширины тел с четвертого по седьмой грудных позвонков по сравнению с выше- и нижележащими позвонками. При этом с четвертого по восьмой грудные позвонки характерно увеличение переднезаднего размера тела или длины тела. При анализе медианных отношений ширины к длине тела позвонка (ШТП/ДТП) с первого по третий грудные позвонки происходит плавное уменьшение этого индекса с 1,41 у Th1 до 1,29 у Th3. С четвертого по девятый грудной позвонки медианные отношения ШТП/ДТП равны 1,05-1,19, а у нижележащих Th10-Th12 равны 1,21-1,32. Высота тел позвонков увеличивается от первого ко второму, затем с третьего по седьмой высота тела уменьшается и заново начинает увеличиваться у нижних грудных позвонков с восьмого, не показывая достоверных отличий (табл. 1).

Размеры позвоночного отверстия вариabельны, при этом достоверное увеличение поперечного – ШПО и переднезаднего – ДПО размеров наблюдаются у четвертого (2,13-2,54 см×1,71-2,04 см) и десятого грудных позвонков (1,95-2,22 см×1,59-1,93 см).

Длина остистого отростка грудных позвонков у женщин уменьшается с увеличением порядкового номера позвонка. Она максимальна у третьего грудного позвонка по данным КТ и колеблется в интерквартильном диапазоне 2,84-3,29 см. Величина расстояния между максимально удаленными точками поперечных отростков также уменьшается с увеличением порядкового номера, у третьего грудного позвонка эти отличия достоверны (табл. 2).

Ширина заднего околопозвоночного мышечного массива максимальна на уровне сегментов 2-4-го грудных позвонков. Она обусловлена появлением в массиве полуостистой и ременной мышц головы (рис. 2).

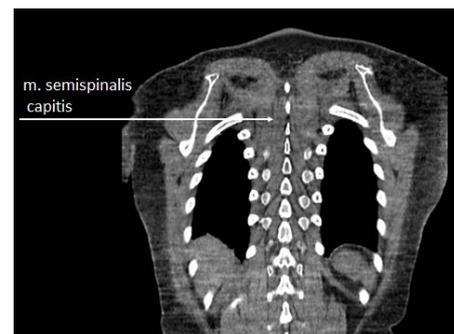


Рис. 2. Компьютерная томограмма грудного отдела позвоночника женщины 45 лет

Линейные и угловые размеры отростков грудных позвонков и мышечных массивов

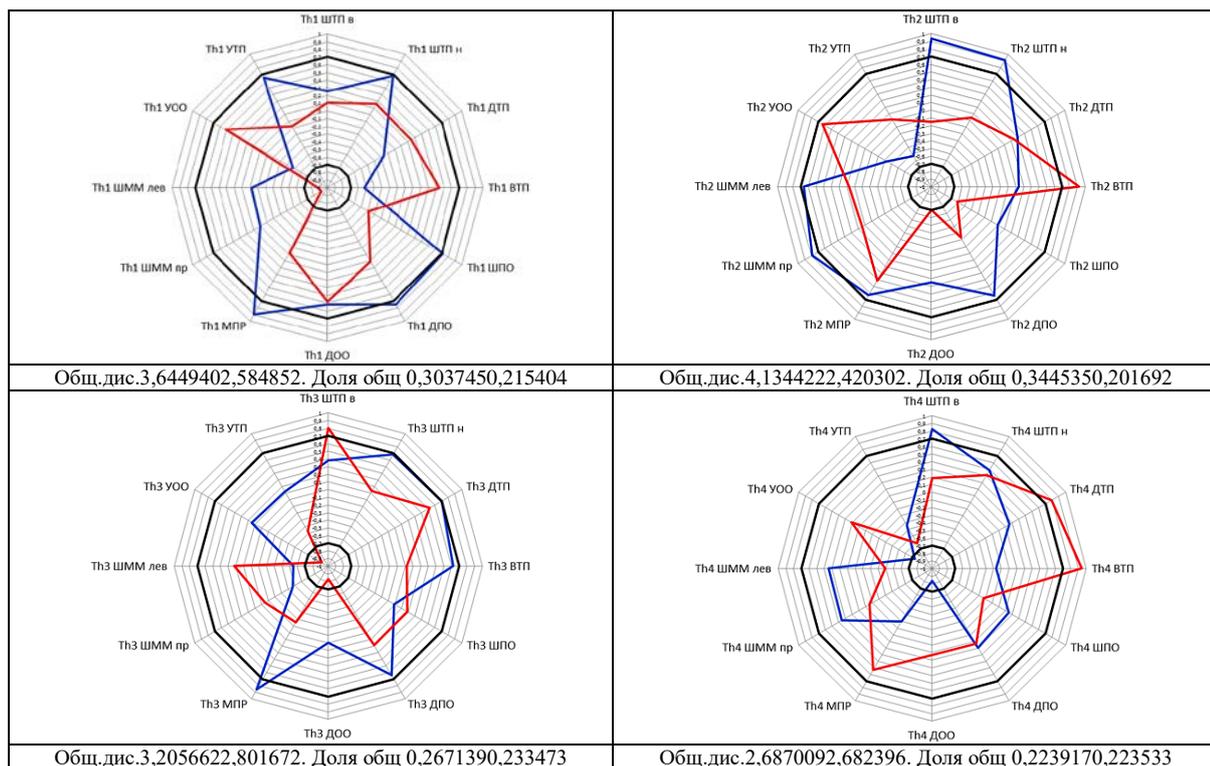
Позвонок	ДОО, см	МПР, см	ШММ правая, см	ШММ левая, см	УОО, градусы	УТП, градусы
Th1 (Me, Q1-Q3)	2,99; 2,61-3,04	7,06; 6,51-7,65	8,15; 8,03-8,96	8,12; 8,03-8,41	60,9; 47,65-61,8	174,3; 167,25-175,8
р к. Вилкоксона Th1-Th2	0,0026		0,0006	0,0006		
Th2 (Me, Q1-Q3)	2,54; 2,46-2,73	7,21; 6,84-7,46	10,45; 9,91-10,89	10,62; 10,39-11,42	51,0; 43,75-56,35	168,3; 164,45-173,05
р к. Вилкоксона Th2-Th3	0,0064	0,0026				0,0014
Th3 (Me, Q1-Q3)	3,15; 2,84-3,29	6,38; 6,13-6,99	11,09; 10,28-11,63	11,05; 10,8-12,01	48,5; 36,7-51,15	159,7; 158,7-161,05
р к. Вилкоксона Th3-Th4	0,006				0,004	0,0022
Th4 (Me, Q1-Q3)	2,84; 2,47-3,0	6,51; 6,37-6,95	11,21; 10,6-11,52	11,23; 10,67-11,48	37,2; 26,75-40,15	165,7; 161,95-166,85
р к. Вилкоксона Th4-Th5			0,0006	0,0006	0,001	0,018
Th5 (Me, Q1-Q3)	2,79; 2,57-3,47	6,34; 6,21-6,83	8,94; 8,39-9,03	9,11; 8,46-9,28	25,1; 23,55-27,25	159,7; 158,65-163,4
р к. Вилкоксона Th5-Th6						0,0006
Th6 (Me, Q1-Q3)	2,81; 2,44-3,35	6,28; 6,21-6,76	8,72; 8,3-9,01	8,64; 8,26-9,25	25,3; 23,55-29,1	176,3; 174,75-177,3
р к. Вилкоксона Th6-Th7						
Th7 (Me, Q1-Q3)	2,79; 2,62-3,3	6,58; 6,1-7,17	8,72; 8,2-9,03	8,63; 8,14-9,16	26,2; 25,15-27,15	176,8; 176,4-177,5
р к. Вилкоксона Th7-Th8						0,0006
Th8 (Me, Q1-Q3)	2,67; 2,28-2,8	5,86; 5,36-6,3	8,15; 7,53-9,59	8,19; 7,03-8,85	38,6; 21,4-44,4	161,2; 155,5-163,75
р к. Вилкоксона Th8-Th9						0,0008
Th9 (Me, Q1-Q3)	2,67; 2,38-2,95	5,78; 5,33-6,33	7,55; 6,56-9,15	7,52; 6,95-8,77	34,4; 31,3-38,05	176,2; 174,7-177,5
р к. Вилкоксона Th9-Th10				0,03	0,014	
Th10 (Me, Q1-Q3)	2,51; 2,33-2,72	5,58; 5,32-5,78	8,12; 7,63-9,13	8,61; 7,52-9,04	51,7; 33,65-59,1	175,8; 172,45-176,45
р к. Вилкоксона	0,0034				0,002	
Th11 (Me, Q1-Q3)	2,76; 2,48-2,93	5,61; 5,37-5,94	8,23; 7,81-8,94	8,18; 7,45-8,87	58,2; 46,2-61,8	174,8; 172,45-176,8
р к. Вилкоксона Th11-Th12	0,018					
Th12 (Me, Q1-Q3)	2,51; 2,37-2,69	5,38; 5,12-5,78	8,12; 7,63-9,13	8,09; 7,32-9,02	53,3; 33,65-63,75	176,4; 174,35-177,7

При сравнении ширины мышечного массива правой и левой сторон в пределах одного сегмента асимметрии не выявлено, что указывает на отсутствие сколиотической деформации позвоночного столба.

Формирование грудного кифоза сопровождается уменьшением угла между телом позвонка и остистым отростком, которое выражено с пятого по девятый грудные позвонки. Минимальные значения УОО в сегментах пятого и шестого позвонков (Th5 23,55-27,25° и Th6 23,55-29,1°). Изменение угла между телами позвонков также связано с формированием грудного кифоза и минимальным значе-

нием УТП, что свидетельствует о максимальном изгибе позвоночника кзади, выявленном в сегментах Th3-4 158,7-161,05°, Th 4-5 161,95-166,85° и Th8-9 155,5-163,75°.

В результате факторного анализа исследуемых параметров были выделены два фактора, суммарно объясняющие от 45 до 62% дисперсии. Для выделения использовался метод главных компонент с вращением варимакс исходных данных. Картины распределения факторных нагрузок, отражающих влияние каждого из 12 параметров на структуру их взаимоотношений в грудных сегментах представлены на рис. 3.



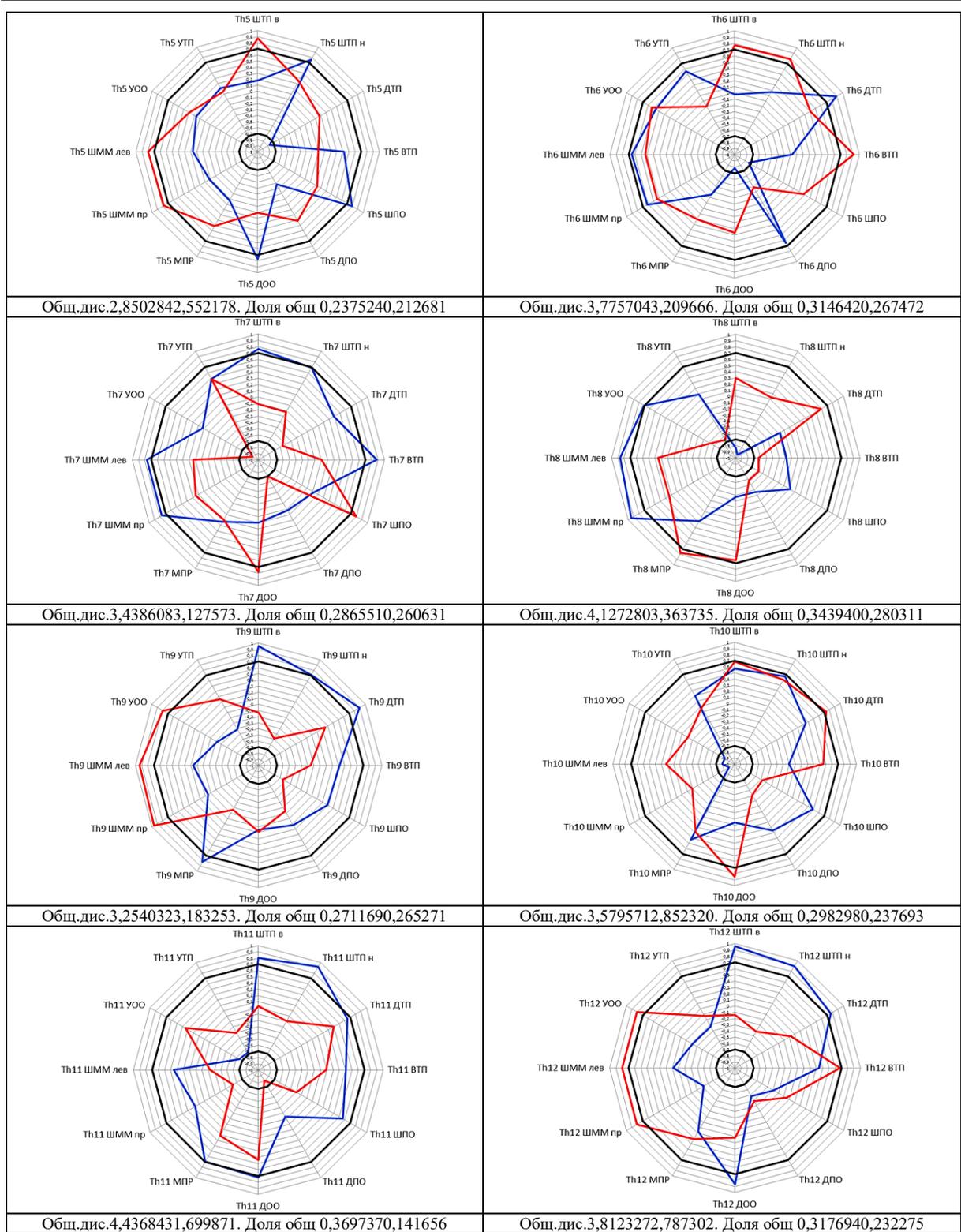


Рис. 3. Факторная структура грудных сегментов «позвонок – паравертебральный мышечный массив» у женщин в возрасте 36-65 лет.  
 Примечание. Значимыми являются факторные нагрузки >0,7 и <-0,7. Первый фактор обозначен линией синего цвета, второй – красного цвета

Полученные результаты свидетельствуют о структурной дифференциации сегментов грудного отдела позвоночника женщин с максимальным влиянием мышечного корсета на структуру сегмента «позвонок – паравертебральный мышечный массив» на уровне второго, седьмого и восьмого позвонков. В этих сегментах ширина мышечного массива связана

и с размерами тел позвонков. У пятого, девятого и двенадцатого позвонков параметр «ширина мышечных массивов» вошел в структуру второго фактора, причем в нижних сегментах он оказался связан с углом наклона остистого отростка. Отрицательные факторные нагрузки на данные параметры в первом факторе у десятого грудного позвонка, на наш взгляд, еще раз

указывают на функциональную дифференциацию грудных сегментов позвоночника женщин с преобладанием стабилизирующей функции у нижних сегментов грудного отдела.

### Заключение

Таким образом, комплекс «грудные позвонки – паравертебральные мышцы» представляет собой единую костно-мышечную систему, которая входит в состав аксиального скелета как суперсистемы по отношению к грудному отделу и которая у женщин может быть разделена на четыре отдела, несущих различные функциональные нагрузки. Верхний отдел (сегменты Th1-Th2), системная организация которого связана с реализацией движений головы и шеи как вокруг верти-

кальной, так и сагиттальной осей. Второй уровень – это сегменты Th3-Th6. Системная организация сегментов этого уровня отражает реализацию статической функции и связана с влиянием костных структур. Третий уровень (сегменты Th7-Th9), в системной организации которого максимальное влияние имеет степень развития мышечного паравертебрального массива, отражает вертикализацию тела. Четвертый уровень – это сегменты Th10-Th12, выполняющие опорную функцию и участвующие в движениях вокруг фронтальной и сагиттальной осей.

*Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.*

### Сведения об авторах статьи:

**Иванов Михаил Александрович** – аспирант кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. E-mail: ivanovma\_spb@mail.ru.

**Яшина Ирина Николаевна** – д.м.н., доцент, профессор кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. E-mail: bik2709@rambler.ru.

**Клочкова Светлана Валерьевна** – д.м.н., профессор кафедры анатомии человека медицинского института Российского университета дружбы народов. Адрес: г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8. E-mail: swetlana.chava@yandex.ru.

**Яшин Федор Денисович** – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3., E-mail: fedaryashin@yandex.ru.

**Рыбалко Дмитрий Юрьевич** – к.м.н., доцент, зав. кафедрой анатомии человека ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rybalco\_dy@mail.ru.

### ЛИТЕРАТУРА

1. К вопросу о линейных параметрах грудных позвонков у лиц второго периода зрелого возраста / Т.А. Алексеева [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 9-15.
2. Изменчивость формы и размеров грудных позвонков / Е.А. Анисимова [и др.] // Морфология. – 2020. – Т. 157, № 2-3. – С. 18.
3. Орел, А.М. Количественная оценка величины грудного кифоза у людей в старческом возрасте / А.М. Орел // Архивариус. – 2020. – № 3 (48). – С. 17-22.
4. Fadzhan, M. Etiological Theories of Adolescent Idiopathic Scoliosis: Past and Present. / M. Fadzhan, M, J. Bettany-Saltikov J. // Open Orthop J. – 2017. – V. 29. No. 11. – P. 1466-1489.
5. Wong, C. The role of the paravertebral muscles in adolescent idiopathic scoliosis evaluated by temporary paralysis. / C. Wong, K. Gosvig, S. Sonne-Holm // Scoliosis Spinal Disord. – 2017. – V.12: 33.
6. Static and dynamic balance function in patients with osteoporotic vertebral fractures / L.A. Marchenkova [et al.], // Bone Reports. – 2020. – Т. 13. № S. – С. 100536.
7. Дюбуссе, Ж. 3D в вертебральной патологии: горизонтальная плоскость скрыта в каждой сколиотической деформации // Хирургия позвоночника. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 93–103. DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2021.2.93-103>
8. Особенности строения передней опорной колонны грудного отдела позвоночного столба у женщин второго периода зрелого возраста / М.А. Иванов [и др.] // В сборнике: Университетская наука: взгляд в будущее: Сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной 87-летию Курского государственного медицинского университета: в 2 т. – Курск, Изд-во. – 2022. – С. 13-15.
9. Структура комплекса "поясничные позвонки – паравертебральные мышцы" у женщин старше 50 лет по данным компьютерной томографии М.А. [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2022. – Т. 17, № 5 (101). – С. 34-38.

### REFERENCES

1. Linear parameters of the thoracic vertebrae in adults in the second period of adulthood / T.A. Alekseeva [i dr.] // Journal of Anatomy and Histopathology. – 2022. – Т. 11. № 3. – S. 9-15. (In Russ)
2. Izmenchivost' formy i razmerov grudny`x pozvonkov / E.A. Anisimova [i dr.] // Morfologiya. – 2020. – Т. 157. № 2-3. – S. 18.
3. Orel, A.M. Kolichestvennaya ocenka velichiny` grudnogo kifoza u lyudej v starcheskom vozraste / A.M. Orel // Arxivarius. – 2020. – № 3 (48). – S. 17-22.
4. Fadzhan, M. Etiological Theories of Adolescent Idiopathic Scoliosis: Past and Present. / M. Fadzhan, M, J. Bettany-Saltikov J. // Open Orthop J. – 2017. – V. 29. No. 11. – P. 1466-1489.
5. Wong, C. The role of the paravertebral muscles in adolescent idiopathic scoliosis evaluated by temporary paralysis. / C. Wong, K. Gosvig, S. Sonne-Holm // Scoliosis Spinal Disord. – 2017. – V.12: 33.
6. Static and dynamic balance function in patients with osteoporotic vertebral fractures / L.A. Marchenkova [et al.] // Bone Reports. –2020. – Т. 13. № S. – С. 100536.
7. Dubouset, J. Three-dimensionality in vertebral pathology: the horizontal plane is hidden in every scoliotic deformity. // Hir. Pozvonoc. – 2021; – 18(2):93–103. (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2021.2.93-103>.
8. Osobennosti stroeniya perednej opornoj kolonny` grudnogo otdela pozvonochного stolba u zhenshhin vtorogo perioda zrelogo vozrasta / M.A. Ivanov [i dr.] // V sbornike: Universitetskaya nauka: vzglyad v budushhee. Sbornik nauchny`x trudov po materialam Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii, posvyashhennoj 87-letiyu Kurskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta : v 2 t.. – Kursk, – 2022. – S. 13-15.
9. The structure of the «lumbar vertebrae-paravertebral muscles» complex in women over 50 years of age according to computed tomography / M.A. Ivanov [et al.] // BASHKORTOSTAN MEDICAL JOURNAL Scientific Publication. – 2022. – Т. 17. № 5 (101). – S. 34-38. (In Russ)

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 547.853.1

© Коллектив авторов, 2023

А.В. Шумадалова, С.А. Мещерякова, В.А. Катаев,  
Ю.И. Виноградова, А.К. Булгаков, А.А. Булгакова

### СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЦЕТОГИДРАЗИДА О-ТИЕТАНИЛТИОУРАЦИЛА

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Уфа

*Цель.* Синтез новых диацетилгидразинов на основе тиетансодержащих производных 2-тиоурацила как перспективное направление создания инновационных биологически активных веществ, обладающих противомикробной активностью.

*Материал и методы.* Диацетилгидразины на основе тиетансодержащих производных 2-тиоурацила получали взаимодействием 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетогидразида с производными карбоновых кислот. Структура и индивидуальность синтезированных соединений подтверждены данными ядерного магнитного резонанса и инфракрасных спектров, тонкослойной хроматографии, элементного анализа и определением температуры плавления. Противомикробная активность была исследована методами «диффузии в агар» и десятикратных серийных разведений в мясопептонном бульоне.

*Результаты.* Подобраны условия протекания реакций для достижения максимального выхода целевых продуктов, установлена структура синтезированных соединений, найдены некоторые закономерности «структура – активность» с целью дальнейшей модификации радикала для достижения необходимой фармакологической активности.

*Выводы.* Синтезированы новые производные ацетогидразида О-тиетанилтиоурацила, исследована их противомикробная активность.

*Ключевые слова:* 2-тиоурацил, тиетан, ацилирование, противомикробная активность.

A.V. Shumadalova, S.A. Meshcheryakova, V.A. Kataev,  
Yu.I. Vinogradova, A.K. Bulgakov, A.A. Bulgakova

### SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF NEW O-THIETANYLTHIOURACIL ACETONHYDRAZIDE DERIVATIVES

*Objective.* Synthesis of new diacylhydrazines based on thietane-containing 2-thiouracil derivatives as a promising direction for the creation of innovative biologically active substances with antimicrobial activity.

*Material and methods.* Diacylhydrazines based on thietane-containing 2-thiouracil derivatives were obtained by the interaction of 2-[6-methyl-4-(thietan-3-yloxy)pyrimidine-2-ylthio]acetohydrazide with carboxylic acids derivatives. The structure and individuality of the synthesized compounds are confirmed by data from nuclear magnetic resonance and infrared spectra, thin-layer chromatography, elemental analysis, and determination of the melting point. Antimicrobial activity was investigated by agar diffusion and tenfold broth dilution methods.

*Results.* The conditions of the reactions were selected to achieve the maximum yield of the target products, the structure of the synthesized compounds was established, and some structure-activity patterns were found for further modification of the radical in order to achieve the necessary pharmacological activity.

*Conclusions.* New O-thietanylthiouracil acetohydrazide derivatives have been synthesized and their antimicrobial activity has been investigated.

*Key words:* 2-thiouracil, thietane, acylation, antimicrobial activity.

Согласно литературным данным, в последние годы увеличивается смертность от инфекционных заболеваний в связи с ростом числа резистентных штаммов микроорганизмов [1,2]. Создание новых противомикробных препаратов, активных в отношении полирезистентных штаммов, но имеющих низкую токсичность для человека, является одной из главных задач современной фармации. В последние годы ведется поиск новых соединений, отличных от существующих противомикробных лекарственных средств. Особый интерес представляют гетероциклические структуры, в частности пиримидины [3]. Ранее нами были синтезированы и исследованы серосодержащие производные пиримидинов [4,5]. Многие препараты для лечения бактериальных инфекций содержат в своей структуре гидразидный фрагмент [6]. В

результате ранее проведенных исследований среди гидразоно- и гидразидопроизводных тиетанилпиримидина найдены соединения с высокой противомикробной активностью [7,8].

Целью данной работы является синтез новых диацетилгидразинов на основе тиетансодержащих производных 2-тиоурацила – перспективное направление создания инновационных биологически активных веществ, обладающих противомикробной активностью.

#### Материал и методы

В результате реакции этил-2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетата с гидразингидратом нами был получен 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетогидразид, который в дальнейшем использовали для получения целевых продуктов как соединение 1.

Индивидуальность и строение синтезированных соединений подтверждены данными ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и инфракрасных (ИК) спектров, тонкослойной хроматографии (ТСХ), элементного анализа и определением температуры плавления.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  зарегистрированы на приборе «Bruker AMX-300» (300 МГц); спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  – на «Bruker Avance III 500» (Германия) (125,5 МГц), растворители –  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ . ИК-спектры записаны на спектрометре «Инфралюм ФТ-02» в дисках KBr. Температура плавления измерена в капилляре на приборе ПТП(М), ТСХ проводили на пластинах «Sorbfil» с использованием в качестве подвижной фазы этилацетата. Элементный анализ выполнен на СНNS-анализаторе Hekatech Euro-EA (Германия). Данные элементного анализа соответствуют вычисленным по молекулярным формулам значениям для синтезированных соединений.

*Получение N'-{2-[6-Метил-4-(тиетан-3-илокси) пиримидин-2-илтио] ацетил} ацетогидразида (соединение 2)*

К раствору 0,3 г (0,001 моль) соединения 1 в 8 мл 1,4-диоксана добавляли 0,21 г (0,002 моль) уксусного ангидрида, перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали. Перекристаллизация из EtOH. Выход 90%. Т. пл. 154-155°C.

*Получение N'-{2-[6-Метил-4-(тиетан-3-илокси) пиримидин-2-илтио] ацетил} пропаноногидразида (соединение 3)*

Получали аналогично соединению 2 при взаимодействии с пропионовым ангидридом. Перекристаллизация из i-PrOH. Выход 87%. Т. пл. 143-144°C.

*Получение 4-(2-{2-[6-Метил-4-(тиетан-3-илокси) пиримидин-2-илтио] ацетил} гидразинил)-4-оксобутановая кислоты (соединение 4)*

К раствору 0,2 г (0,0007 моль) соединения 1 в 5 мл 1,4-диоксана добавили 0,35 г (0,0035 моль) янтарного ангидрида. Перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Растворитель отгоняли. Остаток промывали ацетоном. Перекристаллизация из i-PrOH. Выход 56%. Т. пл. 153-154°C.

*Получение 4-(2-{2-[6-Метил-4-(тиетан-3-илокси) пиримидин-2-илтио] ацетил} гидразинил)-4-оксобутен-2-овой кислоты (соединение 5)*

Получали аналогично соединению 2 при взаимодействии с малеиновым ангидридом. Перекристаллизация из i-PrOH. Выход 82%. Т. пл. 128-129°C.

*Получение N'-{2-[6-Метил-4-(тиетан-3-илокси) пиримидин-2-илтио] ацетил} бензогидразида (соединение 6)*

К раствору 0,2 г (0,0007 моль) соединения 1 в 5 мл 1,4-диоксана добавили 0,08 г (0,00077 моль) триэтиламина, нагревали до растворения ацетогидразида, затем добавили 0,11 г (0,00077 моль) бензоилхлорида. Кипятили в течение 2 ч. Раствор охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали. Промывали водой. Перекристаллизация из EtOH. Выход 79%. Т. пл. 177-178°C.

Прогноз токсичности синтезированных соединений проводили с помощью веб-сервиса pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/>), позволяющего прогнозировать токсичность по AMES, пероральную острую токсичность для крыс (LD50), пероральную хроническую токсичность для крыс (LOAEL), гепатотоксичность.

Противомикробную активность исследовали на кафедре микробиологии, вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России под руководством д.м.н., профессора Булгакова А.К. Применяли методы «диффузии в агар» (как предварительный скрининг-метод) и десятикратных серийных разведений в мясопептонном бульоне (МПБ) [9] с использованием депонированных штаммов микроорганизмов в Государственном научно-исследовательском институте стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А.Тарасевича Минздрава России: *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter diversus*, *Serratia abositi* и низших грибов – *Candida albicans*. Для определения активности готовили раствор, содержащий 50 мг исследуемого соединения в одном миллилитре ДМСО с последующим разведением мясо-пептонным бульоном (МПБ) до рабочей концентрации 10 мг/мл. В ряд пробирок с последовательными десятикратными убывающими концентрациями соединения в МПБ вносили тестовые культуры микроорганизмов. При этом микробная нагрузка составила  $2,0 \times 10^6$  КОЕ/мл. Посевы инкубировали при 37°C в течение 24 ч. О противомикробной активности химических соединений судили по отсутствию роста культур (отсутствие роста оценивали визуально). Препараты сравнения – цефтриаксон («Красфарма», Россия) и пимафуцин (Хаупт Фарма Вюльфинг ГмбХ, Германия).

#### Результаты и обсуждение

Диацилгидразины на основе тиетансодержащих производных 2-тиоурацила получали взаимодействием 2-[6-метил-4-(тиетан-

3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетогидразида с производными карбоновых кислот (рис. 1).

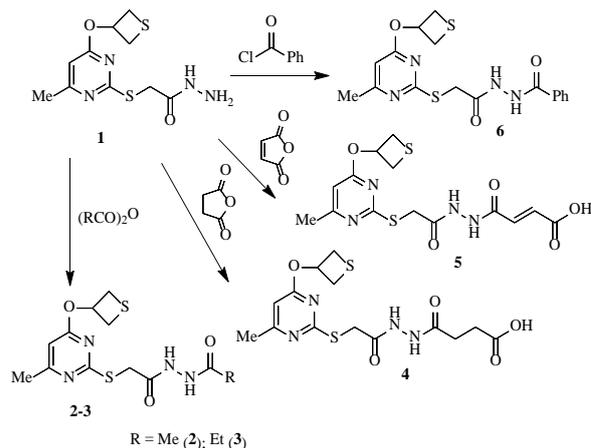


Рис. 1. Синтез новых производных ацетогидразида О-тиетанилтиоурацила

Синтез с малеиновым, янтарным, пропаноновым, уксусным ангидридами проводили в 1,4-диоксане при комнатной темпера-

туре с бензоилхлоридом при кипячении в 1,4-диоксане с добавлением 1,1-кратного избытка триэтиламина.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  полученных  $\text{N,N}'$ -диацилгидразинов регистрируются сигналы протонов О-тиетанового цикла, метильной группы, протона в пятом положении кольца пиримидина, протонов гидразидного фрагмента (табл. 1). Сигналы протонов остатка  $\text{HN-NH}$  в спектре соединения 2 регистрируются в виде двух дублетов в области 9,00-10,41 м.д. интенсивностью каждый в один протон, соединения 5 – в виде одного уширенного синглета интенсивностью в два протона при 10,55 м.д., соединения 6 – в виде двух уширенных синглетов в области 9,30-10,78 м.д. интенсивностью каждый в один протон.

Спектр бензогидразида 6 содержит сигналы протонов фрагмента бензола в виде двух триплетов при 7,42 м.д. ( $J$  7,9 Гц), 7,52 м.д. ( $J$  7,4 Гц), дублета при 7,87 м.д. ( $J$  7,2 Гц).

Таблица 1

№ соединения	Сигналы соответствующих протонов, м.д.						Растворитель
	$^6\text{C-CH}_3$ , 3H, с	$\text{S(CH}_2)_2$ , 4H, м	$\text{OCH}$ , 1H, м	$^5\text{C-H}$ , 1H, с	$\text{SCH}_2\text{CO}$ , 2H, с	Прочие протоны	
2	2,50	3,39-3,41 3,51-3,54	5,80-5,86	6,29	3,78	2,03 с (3H, $\text{COCH}_3$ ); 9,00 д (1H, NH $J$ 6,4 Гц); 10,41 д (1H, CONH, $J$ 5,3 Гц)	$\text{CDCl}_3$
5	2,31	3,39-3,41 3,51-3,54	5,81-5,88	6,51	3,94	6,31 д (1H, $\text{CH}^A$ , $J$ 12,2 Гц); 6,37 д (1H, $\text{CH}^B$ , $J$ 12,2 Гц); 10,55 уш. с (2H, CONH и NH), протоны COOH и $\text{NHCO}$ в обмене	$\text{DMSO-d}_6$
6	2,57	3,39-3,43 3,52-3,55	5,83-5,89	6,32	3,84	7,42 т ( $2\text{H}^{3,5}_{\text{аром}}$ , $J$ 7,9 Гц); 7,52 т ( $1\text{H}^4_{\text{аром}}$ , $J$ 7,4 Гц); 7,87 д ( $2\text{H}^{2,6}_{\text{аром}}$ , $J$ 7,2 Гц); 9,30 уш. с (1H, $\text{NHCOAr}$ ); 10,78 уш. с (1H, CONH)	$\text{CDCl}_3$

Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений 5, 6, снятые в  $\text{DMSO-d}_6$  и  $\text{CDCl}_3$  соответственно, содержат сигналы всех атомов углерода остатка О-тиетанилтиоурацила. В спектре соединения 5 проявляются сигналы углеродов остатка малеиновой кислоты при 127,34 м.д., 132,46 м.д., 162,32 м.д., 166,72 м.д. В спектре соединения 6 сигналы атомов углеродов ароматического кольца регистрируются при

127,14 м.д., 128,74 м.д., 131,36 м.д., 132,32 м.д. (табл. 2). ИК-спектры подтверждают структуру синтезированных соединений: полосы поглощения валентных колебаний  $\text{C=O}$  наблюдаются в области 1678-1546  $\text{cm}^{-1}$ , полосы  $\text{N-H}$  гидразидного фрагмента – в области 3274-2967  $\text{cm}^{-1}$ , полосы поглощения связей  $\text{C=O}$ ,  $\text{C=N}$ ,  $\text{C=C}$  пиримидина – в области 1560-1736  $\text{cm}^{-1}$ .

Таблица 2

№ соединения	Сигналы соответствующих атомов углерода, м.д.										Растворитель
	$\text{C}^6$	$^6\text{C-CH}_3$	$^5\text{CH}$	$^4\text{C}$	$\text{OC}^3$	$\text{SC}^{2,4}_{\text{тиет}}$	$^2\text{C}$	$2-\text{SCH}_2\text{CO}$	$2-\text{SCH}_2\text{CO}$	Прочие	
5	168,61	23,08	102,04	166,99	69,75	34,42	168,85	32,36	165,92	162,32 (NHC=O); 127,34 (HC=); 132,46 (HC=); 166,72 (COOH)	$\text{DMSO-d}_6$
6	168,87	23,78	103,46	167,64	70,07	35,28	165,48	32,61	169,52	162,91 (COCap); 131,36 (C <sup>1</sup> ap); 132,32 (C <sup>4</sup> Нар); 128,74 (C <sup>2,6</sup> Нар); 127,14 (C <sup>3,5</sup> Нар)	$\text{CDCl}_3$

ИК-спектр соединения 6 содержит полосы поглощения, обусловленные ароматической группой, в области 1550-1542 см<sup>-1</sup> (табл. 3).

Данные элементного анализа представлены в табл. 4.

Согласно прогнозу токсичности синтезированных соединений, составленному с помощью веб-сервиса pkCSM, полученные ве-

щества не обладают токсичностью и мутагенными свойствами.

В случае потенциального использования синтезированных веществ в качестве лекарственных препаратов, несмотря на прогнозируемое отсутствие токсического и мутагенного эффектов, будут проведены дополнительные исследования.

Таблица 3

Данные ИК-спектров новых производных ацетогидраза О-тиетанилтиоурацила

№ соединения	Валентные колебания, ν, см <sup>-1</sup>
2	3224 ср (N-H), 3062 сл (C-H), 1616 с («амид I»), 1577 ср (C=N, C=C), 1546 ср («амид II»), 1175 (ν <sub>ас</sub> ), 1053 (ν <sub>с</sub> ) ср (C-O-C)
3	3193 ср (N-H), 3034 сл (C-H), 1605 с («амид I»), 1584 ср (C=N, C=C), 1547 ср («амид II»), 1159 (ν <sub>ас</sub> ), 1050 (ν <sub>с</sub> ) ср (C-O-C)
4	3274 ср (N-H), 3162 ср (N-H), 2984 (O-H), 2945 (C-H), 1736, 1653с (C=N, C=C), 1583 с («амид I»), 1544 ср («амид II»), 1167 (ν <sub>ас</sub> ), 1047 (ν <sub>с</sub> ) ср (C-O-C)
5	3193 ср (N-H), 3140 ср (N-H), 2989 (O-H), 2501 сл (C-H), 1720 (C=C), 1678 ср («амид I»), 1639 ср («амид II»), 1586, 1560 с (C=N, C=C), 1178 (ν <sub>ас</sub> ), 1053 (ν <sub>с</sub> ) ср (C-O-C)
6	3294 ср (N-H), 3160 ср (N-H), 2945 сл (C-H), 1605 с («амид I»), 1580 с (C=N, C=C), 1546 ср («амид II»), 1460 с (C-N, δC-H), 1167 (ν <sub>ас</sub> ), 1050 (ν <sub>с</sub> ) ср (C-O-C)

Таблица 4

Данные элементного анализа новых производных ацетогидраза О-тиетанилтиоурацила

№ соединений	Формула	Найдено, %				Вычислено, %			
		C	H	N	S	C	H	N	S
2	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	43,89	4,91	17,06	19,53	43,89	4,91	17,06	19,52
3	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	45,62	5,30	16,36	18,73	45,60	5,30	16,36	18,72
4	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	43,49	4,70	14,52	16,59	43,51	4,70	14,50	16,59
5	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	43,72	4,23	14,56	16,67	43,74	4,20	14,57	16,68
6	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	52,29	4,68	14,32	16,42	52,29	4,65	14,35	16,42

Методом десятикратных серийных разведений в мясопептонном бульоне (МПБ) установлено, что наибольшей противомикробной активностью обладают соединения 1 и 5, которые оказывают действие, сопоставимое с препаратом сравнения (цефтриаксон) в отношении *E. coli*, *K. pneumonia*, *C. diversus*, *Ent. aerogenes*, *Serratia abosit* (табл. 5).

Соединение 6, в состав которого входит фрагмент бензойной кислоты, обладает активностью в 10 раз большей по сравнению с гидразидом 1 в отношении *St. aureus*, *P. vulgaris*. Увеличение длины углеводородного радикала на СН<sub>2</sub>-группу (соединение 3) увеличивает активность в отношении *E.coli*, *Ps. aeruginosa*,

уменьшает активность в отношении *P. vulgaris*, *St. aureus*, *Serratia abosit*, *Ent. aerogenes*, *C. diversus*.

По противогрибковой активности все исследуемые соединения уступают пимафуцину (минимальная подавляющая концентрация (МПК) 0,01 мкг/мл). Ацетогидразид 1 и соединение 5, содержащее фрагмент 4-оксобутен-2-овой кислоты, по активности в 10 раз превосходят соединения с фрагментами уксусной, пропионовой, 4-оксобутановой, бензойной кислот. Необходимо дальнейшее исследование закономерностей «структура – активность» с целью модификации радикала для достижения необходимой фармакологической активности.

Таблица 5

Противомикробная активность новых производных ацетогидраза О-тиетанилтиоурацила

Соединение	Минимальная подавляющая концентрация, мкг/мл									
	<i>St. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>C. diversus</i>	<i>Ent. aerogenes</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>Serratia abosit</i>	<i>C. albicans</i>	
1	50	0,5	5	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	
2	5	0,5	0,5	0,05	0,05	0,05	5	0,05	0,5	
3	50	0,05	5	5	0,5	0,5	0,05	5	0,5	
4	50	0,05	5	0,5	0,5	0,5	0,05	0,5	0,5	
5	5	0,5	0,05	0,05	0,05	0,05	0,5	0,05	0,05	
6	5	0,5	0,5	0,05	0,05	0,05	5	0,05	0,5	
Цефтриаксон	0,5	0,5	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	
Пимафуцин	-	-	-	-	-	-	-	-	0,01	

## Выводы

1. Синтезированы новые производные ацетогидраза О-тиетанилтиоурацила, исследована их противомикробная активность.

2. Согласно прогнозу токсичности, приведенному с помощью веб-сервиса pkCSM, синтезированные соединения не обладают токсичностью и мутагенными свойствами.

3. Установлено, что все полученные соединения обладают противомикробной активностью. По сравнению с остальными соединениями более выраженным действием в отношении использованных штаммов микроорганизмов обладают 2-[6-Метил-4-(тиетан-3-илокси) пиримидин-2-илтио]ацетогидразид и продукт его взаимодействия с ангидридом малеиновой кислоты.

4. Полученные результаты могут использоваться для дальнейшего изучения производных О-тиетанилтиоурацила с целью достижения необходимой их фармакологической активности.

*Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (ПРИОРИТЕТ-2030)*

#### Сведения об авторах статьи:

**Шумадалова Алина Викторовна** – к.фарм.н., доцент кафедры общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: shumadalova@yandex.ru

**Мещерякова Светлана Алексеевна** – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: svetlanama@mail.ru

**Катаев Валерий Алексеевич** – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармации ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: centreles@mail.ru

**Виноградова Юлия Игоревна** – ассистент кафедры общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: juglans8@yandex.ru

**Булгаков Айдар Казбекович** – д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

**Булгакова Айгуль Айдаровна** – студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Prevalence of antibiotic-resistant pathogens in culture-proven sepsis and outcomes associated with inadequate and broad-spectrum empiric Antibiotic use. / C. Rhee [et al.] // JAMA Netw Open. – 2020. – Vol. 3, №4. – P. 1-15.
2. Чотчаев, Р. М. Антибиотикорезистентность и методы её преодоления / Р. М. Чотчаев // Тенденции развития науки и образования. – 2021. – № 78-3. – С. 74-79.
3. Оценка противомикробной активности производного пиримидина в отношении Streptococcus pyogenes / А.А. Цибизова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – Т. 86, № 4. – С. 34-37.
4. Синтез и противомикробная активность ацетанилидов и ацетилгидразонов тиетанилпиримидин-2,4(1H,3H)-дионового ряда / Мещерякова С.А. [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – №9. – С. 28-31.
5. Innovative antimicrobial substances based on uracil S-derivatives / S. Zhao [et al.] // Drug Development Research. – 2022. – Vol. 83, №. 3. – P. 578-585. – DOI 10.1002/ddr.21886.
6. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2020. – 1216 с.
7. Synthesis and biological activity of 2-[6-methyl-4-(thietan-3-yloxy)pyrimidin-2-ylthio]acetohydrazide derivatives / S. Meshcheryakova [et al.] // ADMET & DMPK. – 2021– Vol. 9, №2. – P. 167-176.
8. Синтез, строение, противомикробная и противогрибковая активности диацилгидразинов тиетанилпиримидин-2,4(1H,3H)-дионового ряда / С. А. Мещерякова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 20-25.
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / А.Н. Миронов [и др.]. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

#### REFERENCES

1. C. Rhee et al. Prevalence of antibiotic-resistant pathogens in culture-proven sepsis and outcomes associated with inadequate and broad-spectrum empiric Antibiotic use. JAMA Netw Open. 2020;3(4):1-15. (in Engl.). doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.2899
2. Chotchaev R. M. Antibiotikorezistentnost' i metody eyo preodoleniya (Antibiotic resistance and methods to overcome it). Tendencii razvitiya nauki i obrazovaniya. 2021; (78-3):74-79. (in Russ). doi: 10.18411/trnio-10-2021-102
3. Tsibizova A. A. et al. Evaluation of the antimicrobial activity of pyrimidine compound against Streptococcus Pyogenes. Éksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya. 2023;86(4):34-37. (in Russ). doi: 10.30906/0869-2092-2023-86-4-34-37
4. Meshcheryakova S.A., Kataev V.A., Fattahova I.Ya. et al. Synthesis and antibacterial activity of acetanilides and acetylhydrazones of thietanylpyrimidine-2,4(1H,3H)dione series. Russian Pharmaceutical Chemistry Journal. 2015; (9):28-31. (in Russ)
5. Zhao S., Wu J., Meshcheryakova S. et al. Innovative antimicrobial substances based on uracil S-derivatives Drug Development Research. 2022;83 (3): 578-585. (in Engl.). doi: 10.1002/ddr.21886.
6. Mashkovskij M.D. Lekarstvennyye sredstva (Medicines). Moskva: Novaya volna, 2020; 1216. (in Russ)
7. Meshcheryakova S., Shumadalova A., Beylerli O., Gareev I. Synthesis and biological activity of 2-[6-methyl-4-(thietan-3-yloxy)pyrimidin-2-ylthio]acetohydrazide derivatives. ADMET & DMPK. 2021; 9(2):167–176. (in Engl.). doi: 10.5599/admet.941
8. Meshcheryakova S.A., Kataev V. A., Munasipova D. A. et al. Synthesis, structure, antimicrobial and antifungal activities of diacylhydrazines of thiethanylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione series. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2017; 20(1):20-25. (in Russ)
9. A.N. Mironov, N.D. Bunatyan, A.N. Vasil'ev et al] Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya (Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one). Moskva: Grif i K, 2012: 944. (in Russ)

## УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

УДК 615.014:338:615.12

© М.Р. Дударенкова, А.В. Солонина, Е.С. Горбунова, 2023

М.Р. Дударенкова<sup>1</sup>, А.В. Солонина<sup>2</sup>, Е.С. Горбунова<sup>1</sup>

### АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАТЕРИАЛЬНЫХ РЕСУРСОВ В ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ АПТЕКЕ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Оренбург

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»

Минздрава России, г. Пермь

*Цель исследования:* ретроспективный анализ показателей эффективности материальных ресурсов в производственной аптеке. Приведены результаты контент-анализа финансовых показателей бухгалтерской и оперативной отчетности за период с 2018 по 2022 годы; рассчитаны показатели эффективности использования ресурсов; сформирован контур и проведен анализ динамики основных показателей.

*Материал и методы.* Информационной базой исследования явились сведения из бухгалтерской и оперативной отчетности производственной аптеки; теоретические работы отечественных ученых в сфере анализа эффективности использования ресурсов; веб-сайты информационно-коммуникационной сети интернет. Методы исследования: документальный анализ, систематизация, обобщение, группировка и сравнение, контент-анализ, корреляционный анализ с использованием Statistica 10.

*Результаты.* Установлена очень высокая положительная связь между объемом выпускаемой продукции и четырьмя другими ключевыми показателями (0,75-1,00) с подтверждением нормальности распределения гипотезы. Показано снижение тренда по всем основным показателям от 26 до 42%. Полученные результаты могут быть использованы в системе менеджмента производственной аптеки и в моделировании процессов.

*Ключевые слова:* экономическая эффективность, эффективность использования материальных ресурсов, производственная аптека.

M.R. Dudarenkova, A.V. Solonina, E.S. Gorbunova

### ANALYSIS OF INDICATORS OF THE EFFICIENCY OF THE USE OF MATERIAL RESOURCES IN A COMPOUNDING PHARMACY

*The objective of the study is a retrospective analysis of the indicators of the efficiency of the use of material resources in a compounding pharmacy. The results of the content analysis of financial indicators of accounting and operational reporting for the period from 2018 to 2022 are presented; resource efficiency indicators are calculated; a contour is formed and the dynamics of the main indicators are analyzed.*

*Material and methods.* The information base of the study was data from the accounting and operational reports of a compounding pharmacy; theoretical works of domestic scientists in the field of resource efficiency analysis; web-sites of the Internet information and communication network. Research methods include documents analysis, systematization, generalization, grouping and comparison, content analysis, correlation analysis using Statistica 10.

*Results.* A very high positive relationship was established between the volume of output and four other key indicators (0.75-1.00) with confirmation of the normality of the hypothesis distribution. A decrease in the trend is shown for all major indicators from 26% to 42%. The results obtained can be used in the management system of the compounding pharmacy and process modeling.

*Key words:* economic efficiency, efficiency of use of material resources, compounding pharmacy.

Оригинальность состава ресурсов, интенсификация их использования и способность качественно управлять ими являются особенностью организационного процесса [4], в том числе и фармацевтического. За последние 15 лет количество производственных аптек (ПА) в России значительно сократилось. Жизнеспособность ПА и востребованность лекарственных препаратов (ЛП) аптечного изготовления подтверждены временем, однако в современных условиях необходимы новые подходы, в первую очередь в сфере финансового менеджмента таких организаций. Принцип «затраты–эффективность» остается актуальным и в системе управления ПА.

Цель исследования – ретроспективный анализ показателей эффективности использования материальных ресурсов (МР) в ПА. Для

достижения поставленной цели решались следующие задачи: контент-анализ финансовых показателей бухгалтерской и оперативной отчетности ПА за период с 2018 по 2022 годы; расчет показателей эффективности на основе выбранных финансовых показателей; определение направления и тесноты связи между показателями эффективности для выбора из них наиболее значимых; формирование контура и проведение анализа динамики основных показателей (ОП).

#### Материал и методы

Информационная база исследования: сведения из бухгалтерской и оперативной отчетности производственных аптек (ПА), представленные ГАУЗ «Областной аптечный склад»; теоретические работы отечественных ученых в сфере анализа эффектив-

ности использования ресурсов; веб-сайты информационно-коммуникационной сети интернет: <https://elibrary.ru>, <https://cyberleninka.ru>. Методы исследования: документальный анализ, систематизация, обобщение, группировка и сравнение, контент-анализ, корреляционный анализ с использованием Statistica 10.

### Результаты и обсуждение

Конец прошедшего века характерен тем, что произошли изменения в парадигме развития экономических систем, где они рассматриваются не как набор бизнес-процессов, а как набор ресурсов и компетенций. Ресурсная теория, первоначально разработанная как одно из направлений в теории фирмы, к началу XXI века превратилась в мощное интеллектуальное течение, охватывающее методологию экономического анализа [4]. В повседневной хозяйственной жизни ПА ресурсы модифицируются в затраты. В настоящее время в общей сумме затрат на производство всей промышленной продукции страны материальные затраты (МЗ) составляют 70%, что подтверждает высокую материалоемкость продукции [2]. Поэтому с целью оптимизации производственной деятельности и достижения эффективности важно изучать и анализировать использование ресурсов, связанных с изготовлением ЛП *ex tempore* (по необходимости). Понятие эффективности использования материальных ресурсов нормативно не определено, но оно включает в себя ряд показателей, к которым традиционно относят некоторые финансовые показатели бухгалтерской отчетности (доходы, расходы, прибыль), а также такие показатели, как материалоемкость, материалоемкость, соотношение темпов роста объема производства и материальных затрат, доля МЗ в себестоимости продукции, коэффициент использования материалов, рентабельность затрат и др. [1-3]. В современном управлении ПА также необходимы ключевые показатели эффективности. Для подтверждения закономерной связи между затратами и результатами [4] такие показатели должны быть информативными, немногочисленными (не более пяти) в соответствии с рекомендуемыми подходами к ресурсосбережению и отвечающими критерию репрезентативности [1,3].

В качестве модели исследования была выбрана наиболее крупная из имеющихся в регионе восьми ПА, находящаяся в структуре юридического лица государственной формы собственности, обслуживающая население и медицинские организации с долей товарооборота по стационарной рецептуре в 2018 г. – 61%, 2019 г. – 63%, 2020 г. – 58%, 2021 г. –

56%, 2022 г. – 50%. Для исследования финансовых показателей ПА, связанных непосредственно с деятельностью рецептурно-производственного отдела (РПО), были выбраны следующие показатели бухгалтерской и оперативной отчетности за период с 2018 по 2022 годы: объем выпускаемой продукции в рублях (руб.) и единицах (ед.); себестоимость продаж по рецептуре (руб.); прибыль от продаж (руб.); товарооборот по амбулаторной (руб.) и стационарной (руб.) рецептуре; МЗ косвенные (руб.) и прямые (руб.); а также количество сотрудников РПО (чел.) и общее число отработанных всеми сотрудниками РПО часов (чел./ч). На основании показателей отчетности определены за указанный период следующие показатели эффективности использования МР: материалоемкость общая и по прямым МЗ; материалоемкость общая и по прямым МЗ; коэффициенты отношения всех МЗ и прямых МЗ, а также использования МР; выработка РПО, производимая исходя из общего количества чел./ч (руб. и ед.); среднее количество продукции на одного сотрудника РПО (руб. и ед.).

Основным результативным показателем являлся объем выпускаемой продукции. Оценивалась его взаимосвязь с каждым из указанных показателей бухгалтерской и оперативной отчетности, а также с расчетными показателями эффективности. В данном случае применяли графический метод с построением диаграммы рассеяния и с расчетом коэффициентов корреляции на предмет установления статистической взаимосвязи между объемом продукции и остальными показателями. В настоящем исследовании не преследовалась цель установления причинно-следственных связей. Как показали результаты (см. таблицу) – очень высокий уровень связи (значение  $r$ -Пирсона) с допустимым уровнем значимости отмечен для четырех показателей относительно объема выпускаемой продукции: себестоимость продаж по рецептуре; МЗ прямые; товарооборот по стационарной рецептуре; общее число отработанных всеми сотрудниками РПО часов. Установлена прямолинейная зависимость между объемом выпускаемой продукции и всеми показателями, поэтому мерой связи являлся коэффициент Пирсона (см. таблицу). Для подтверждения его использования проверяли гипотезу о принадлежности анализируемой выборки закону распределения. Проверяли исследуемую совокупность на нормальность распределения с применением критериев согласия Колмогорова–Смирнова (K-S d) и Шапиро–Уилка (W).

В таблице также приведена статистическая значимость по критерию Стьюдента (t-тесту). Несмотря на то, что оба критерия (критерий Пирсона и критерий Стьюдента) имеют огромное значение при проведении исследований, применение первого критерия связано с большим количеством условий, соблюдение

которых является необходимым для получения объективных результатов. По нашему мнению, в данном случае при проверке гипотезы уровень значимости по критерию Пирсона позволяет исключить альтернативную лояльность и определяет более жесткий подход при зависимость исследуемых показателей.

Таблица

Результаты корреляционного анализа по основным показателям эффективности использования ресурсов

Показатель	Критерий г-Пирсона, уровень значимости р	Критерий Стьюдента, уровень значимости р	Критерии нормальности распределения выборки	
			K-S d	W
Себестоимость продаж по рецептуре, руб.	0,9196, р=0,0270	4,441992, р=0,011317	0,20329, р>0,2	0,90217, р=0,42200
Материальные затраты прямые, руб.	0,9071, р=0,0335	11,05555, р=0,000381	0,22509, р>0,2	0,95825, р=0,80068
Товарооборот по стационарной рецептуре, руб.	0,9881, р=0,0016	30,10775, р=0,000007	0,25551, р>0,2	0,87546, р=0,28926
Общее число отработанных всеми сотрудниками РПО часов, чел./ч.	0,8945, р=0,0405	14,11416, р=0,000146	0,26923, р>0,2	0,85628, р=0,21521

Полученные данные показывают высокую положительную связь между переменными (0,75-1,00) с уровнем значимости 0,00-0,01 по показателю 3 и 0,01-0,05 по показателям 1,2,4. По приведенным критериям K-S d и W видно, что распределение нормальное, гипотеза не отклоняется. Контур основных показателей (ОП) эффективности использования ресурсов представлен на рис. 1. Можно предположить, что с уменьшением доли товарооборота по стационарной рецептуре впоследствии значимым может стать показатель товарооборота по амбулаторной рецептуре.

С каждым ОП в отдельности также проводилась оценка взаимосвязи с иными показателями бухгалтерской и оперативной отчетности, расчетными показателями эффективности использования (ЭИ) МР, однако ошибка

во всех случаях превышала допустимые пределы (>0,05).

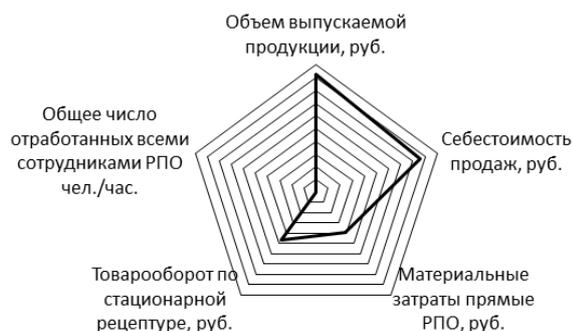


Рис. 1. Контур ОП эффективности использования ресурсов

Анализ ОП за исследуемый период показал снижение тренда по объему продукции на 29%, как следствие – отрицательную динамику по другим показателям (рис. 2).

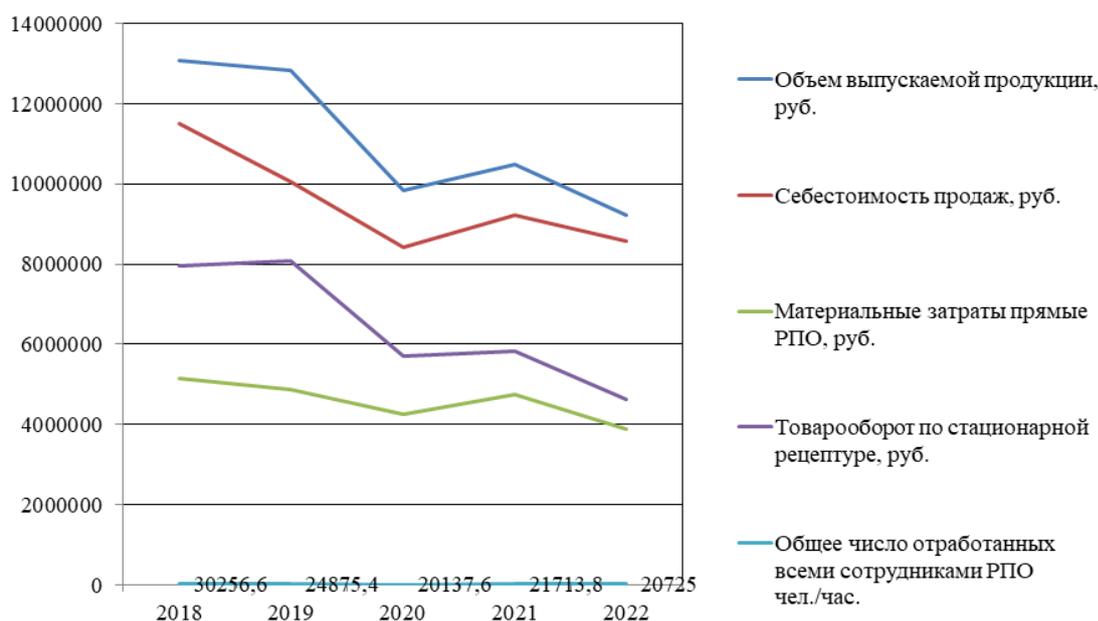


Рис. 2. Динамика ОП эффективности использования ресурсов

Так, по основным ценообразующим элементам рецептуры (себестоимости продаж и МЗ) произошло снижение соответственно на 26% и 25%. Уменьшение товарооборота по стационарной рецептуре на 42% негативно повлияло на показатель затрат в чел./ч – минус 32% (ввиду низкого значения данного показателя относительно других показателей на рис. 2 приведены подписи данных). Следует также отметить, что результаты настоящего исследования проводились исключительно для конкретной ПА и не отвергают практику использования традиционных показателей ресурсной эффективности в организациях. Статистическая значимость – это самостоятельная харак-

теристика, зависящая как от силы связи, так и от объема выборки (на малой выборке достаточно сильная связь может оказаться незначимой, а на очень большой выборке можно обнаружить значимой даже очень слабую связь).

#### Выводы

По результатам проведенного корреляционного анализа определены ОП эффективности использования ресурсов в ПА, направление и сила связи между ними; составлен контур и проанализирована динамика показателей. Полученные данные могут быть использованы в системе управления качеством, при построении модели ПА и проведении регрессионного анализа.

#### Сведения об авторах статьи:

**Дударенкова Марина Рудольфовна** – к.фарм.н, доцент кафедры управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460014, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: dfarm88@mail.ru.

**Солонинина Анна Владимировна** – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2. E-mail: soloninina@mail.ru.

**Горбунова Екатерина Сергеевна** – ст. преподаватель кафедры управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460014, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: gorbunova\_ekaterina\_sergeevna@mail.ru.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Горбунова, Н.А. Анализ влияния эффективности использования материальных запасов на величину материальных затрат / Н.А. Горбунова, Е.Г. Саранцева // Управленческий учет. – 2021. – № 8-3. – С. 449-459.
2. Демьянова, В. Р. Анализ эффективности использования материальных ресурсов / В.Р. Демьянова // Современное общество и власть. – 2018. – № 1(15). – С. 112-116.
3. Иманалиева, А. А. Анализ эффективности использования материальных ресурсов / А.А. Иманалиева // Актуальные проблемы и перспективы развития экономики: российский и зарубежный опыт. – 2020. – № 3(28). – С. 180-183.
4. Любушин, Н. П. Устойчивое развитие: оценка, анализ, прогнозирование / Н.П. Любушин, Н.Э. Бабичева, А.С. Коньшков // Экономический анализ: теория и практика. – 2017. – Т. 16, № 12(471). – С. 2392-2406.

#### REFERENCES

1. Gorbunova, N.A., Sarantseva E.G. Analysis of the impact of the efficiency of the use of material reserves on the amount of material costs. Management Accounting. 2021;8(3): 449-459. (in Russ.) doi: 10.25806/uu8-32021449-459.
2. Dem'yanova, V.R. Analysis of efficiency of use of material resources. Sovremennoe obshchestvo i vlast'. 2018; 1(15):112-116. (in Russ.)
3. Imanalieva, A.A. Analiz effektivnosti ispol'zovaniya material'nykh resursov (Analysis of the efficiency of use of material resources). Aktual'nye problemy i perspektivy razvitiya ekonomiki: rossiiskii i zarubezhnyi opyt. 2020; 3(28):180-183. (in Russ.)
4. Lyubushin N.P. [et al.] Sustainable development: assessment, analysis, forecasting. Economic Analysis: Theory and Practice. 2017;16(12):2392-2406. (in Russ.) doi: 10.24891/ea.16.12.2392.

УДК 615.2-08:616.24-08:615.03

© Коллектив авторов, 2023

Э.Б. Барбиева<sup>1</sup>, Ч.М. Джиенбекова<sup>1</sup>, И.З. Исмаилов<sup>1</sup>,  
С.Н. Нурланова<sup>2</sup>, Л.В. Старцева<sup>2</sup>, Ю.А. Богданова<sup>2</sup>, А.В. Самородов<sup>2,3</sup>  
**АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ЛЬГОТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ  
ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ**

<sup>1</sup>Институт химии и фитотехнологий Национальной академии наук

Кыргызской Республики, г. Бишкек

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

<sup>3</sup>ФГКОУ ВО «Уфимский юридический институт» МВД России, г. Уфа

*Цель:* исследование состояния лекарственного обеспечения пациентов с бронхиальной астмой по льготной государственной программе в Кыргызской Республике.

*Материал и методы.* Материалами исследования послужила база данных сервера Фонда обязательного медицинского страхования при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики за 2021-2022 годы: количество застрахованных граждан с учетом категорий и регионов страны, заболеваемость бронхиальной астмой, число выписанных льготных рецептов и суммы реимбурсации, номенклатура лекарственных средств, выписанных по программе льготного лекарственного обеспечения.

Для анализа данных, полученных в результате исследования, использовался метод контент-анализа, графический. Обработка данных проводилась с использованием программных ресурсов Microsoft Office Excel, 2016.

**Результаты.** По количеству выписанных льготных рецептов по программе государственных гарантий по Кыргызстану больные с диагнозом бронхиальная астма занимают второе место с суммой реимбурсации 16,5 млн. сом. Лидирующей по количеству льготных рецептов, выписанных за 2022 год, является категория застрахованных граждан «пенсионеры» – 8261 рецептов на сумму реимбурсации 4,6 млн. сом.

**Заключение.** Установлено, что в целом по сравнению с 2021 годом количество льготных рецептов больным бронхиальной астмой в 2022 году увеличилось на 8888 рецептов, а сумма реимбурсации увеличилась на 5,4%.

**Ключевые слова:** льготное лекарственное обеспечение, бронхиальная астма, лекарственные препараты, рецепт.

E.B. Barbieva, Ch.M. Dzhienbekova, I.Z. Ismailov,

S.N. Nurlanova, L.V. Startseva, Y.A. Bogdanova, A.V. Samorodov

## ASSESSMENT OF THE STATE OF PREFERENTIAL DRUG PROVISION FOR PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA IN THE KYRGYZ REPUBLIC

**Objective.** To study the state of drug provision for patients with bronchial asthma under a preferential state program in the Kyrgyz Republic.

**Material and methods.** The research materials were the database of the server of the Compulsory Health Insurance Fund under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic for 2021-2022: the number of insured citizens taking into account the categories and regions of the country, the incidence of bronchial asthma, the number of preferential prescriptions written and reimbursement amounts, the range of medicines prescribed under the program of preferential drug coverage.

To analyze the data obtained as a result of the study, a graphical content analysis method was used. Data processing was carried out using Microsoft Office Excel 2016 software resources.

**Results.** In terms of the number of preferential prescriptions issued under the State Guarantees Program in Kyrgyzstan as a whole, patients diagnosed with bronchial asthma occupy the second place with a reimbursement amount of 16.5 million soms. The leader in the number of preferential prescriptions issued in 2022 is the category of insured citizens - pensioners - 8261 prescriptions for a reimbursement amount of 4.6 million soms.

It was found that in general, compared to 2021, the number of preferential prescriptions for patients with bronchial asthma in 2022 increased by 8888 prescriptions, and the amount of reimbursement increased by 5.4%.

**Key words:** preferential drug provision, bronchial asthma, drugs, prescription.

Заболееваемость бронхиальной астмой (БА) является одной из главных медицинских и социальных проблем общественного здравоохранения. За последние годы наблюдается повышение количества случаев возникновения заболеваний бронхиальной астмой во всем мире, в том числе и в Кыргызской Республике (КР). Данное заболевание представляет значительную финансовую нагрузку на систему здравоохранения и пациентов.

Согласно данным мировой статистики количество людей, болеющих БА, продолжает неуклонно увеличиваться. Согласно данным ВОЗ, диагноз БА имеют примерно 235 млн. человек в мире, к 2025 году прогнозируется рост заболеваемости до 400 млн. человек [1]. В исследованиях 3 фазы (ISSAC) также выявлен рост мировой заболеваемости БА детей в возрасте 6-7 лет (11,1-11,6%) и подростков 13-14 лет (13,2-13,7%) [2,3].

По данным Национального статистического комитета Кыргызской Республики в структуре заболеваемости взрослого населения страны болезни органов дыхания занимают первое место среди зарегистрированных больных, в 2021 году этот показатель составил 596442 случая [4].

Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) и Национальный институт сердца, легких и крови (США) создали международный документ «Глобальная инициатива по борьбе с БА «GINA» (Global Initiative for

Asthma)». Согласно данному документу выбор препаратов определяется для базисной противовоспалительной (патогенетической) терапии и бронхорасширяющей (симптоматической) терапии. Этот выбор должен быть основан на доказательствах, а применение препаратов off-label недопустимо [5]. Кроме того, должны учитываться приоритеты и предпочтения пациентов, включая их приверженность к терапии. Для рационального использования лекарственных препаратов, применяемых при лечении больных БА, на фармацевтическом рынке страны должна быть обеспечена как физическая, так и экономическая доступность необходимых лекарственных средств.

Эксперты GINA опубликовали обновленный отчет по диагностике и лечению данного заболевания в 2022 году. Документ был дополнен как новыми положениями, так и обоснованиями к уже существующим рекомендациям о диагностике и лечении астмы [6].

Целью исследования явилось изучение состояния лекарственного обеспечения пациентов с бронхиальной астмой по льготной государственной программе в Кыргызской Республике.

### Материал и методы

Материалами исследования послужила база данных сервера Фонда обязательного медицинского страхования при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики за 2021-2022 годы: количество застрахованных

граждан с учетом категорий и регионов страны, заболеваемость бронхиальной астмой, число выписанных льготных рецептов и суммы реимбурсации, номенклатура лекарственных средств, выписанных по программе льготного лекарственного обеспечения.

Для анализа данных, полученных в результате исследования, использовались метод контент-анализа и графический. Обработка данных проводилась с

использованием программных ресурсов Microsoft Office Excel, 2016.

### Результаты и обсуждение

Анализ динамики заболеваемости БА по количеству случаев, выявленных впервые на 100000 населения, в РФ и КР за 2018-2022 гг. показал сходную направленность: за период 2018-2020 гг. заболеваемость БА имела тенденцию к снижению, а в 2021-2022 гг. этот показатель в обеих странах вновь продемонстрировал рост (рис. 1).

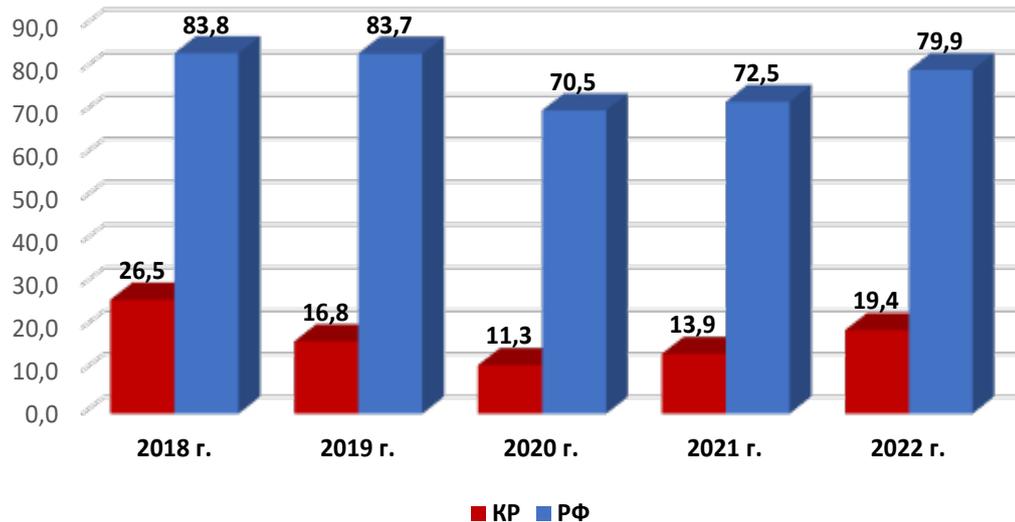


Рис. 1. Динамика заболеваемости БА в России и Кыргызстане (впервые выявленные случаи на 100000 населения)

В последние годы активно разрабатываются и внедряются в практику регулярно обновляемые положения международных руководств по лечению бронхиальной астмы.

Сравнительный анализ схем лечения БА в КР, РФ и рекомендованных GINA, проводимых в зависимости от степени тяжести БА, позволил выявить их идентичность (см. таблицу).

Таблица

Схемы лечения бронхиальной астмы

Степень лечения	Предпочтительная терапия	Другие варианты	Предпочтительный препарат для купирования симптомов	Другая терапия по потребности
1-я	Низкие дозы ИГКС-КДБА по требованию	Низкие дозы ИГКС-КДБА	Низкие дозы ИГКС/формотерол по требованию	КДБА
2-я	Низкие дозы ИГКС ежедневно или низкие дозы ИГКС-КДБА по требованию	Низкие дозы ИГКС ежедневно или низкие дозы ИГКС-КДБА по требованию		
3-я	Низкие дозы ИГКС/ДДБА	Средние дозы ИГКС. Низкие дозы ИГКС+тиотропия бромид. Низкие дозы ИГКС+АЛТР. Низкие дозы ИГКС+теофиллин замедленного высвобождения	Низкие дозы будесонид/формотерол или беклометазон+формотерол	
4-я	Средние дозы ИГКС/ ДДБА или фиксированная комбинация низких/средних доз ИГКС/ ДДБА/ДДАХ	Добавить тиотропию к комбинации ИГКС/ДДБА или высокие дозы ИГКС+АЛТР, высокие дозы ИГКС+теофиллин замедленного действия		
5-я	Высокие дозы ИГКС/ ДДБА или фиксированная комбинация в высокой дозе ИГКС/ ДДБА/ДДАХ. Тиотропия бромид с ИГКС/ ДДБА	-		

Примечание. ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; КДБА – короткодействующие В<sub>2</sub>-агонисты; ДДБА – длительнодействующие В<sub>2</sub> – агонисты; ДДАХ – длительнодействующие антихолинергики; АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

В Кыргызской Республике в рамках Программы государственных гарантий (ПГГ) предусмотрено льготное лекарственное обеспечение больных со следующими нозологиями: параноидная шизофрения; различные формы аффективных расстройств; эпилепсия; бронхиальная астма; онкологические заболевания на последней стадии.

С целью обеспечения доступности лекарственных препаратов, а также в связи с социальной значимостью вышеуказанных заболеваний издано Постановление Правительства Кыргызской Республики № 790 от 20 ноября 2015 года, регулирующее порядок предоставления льготных препаратов через аптечную сеть вышеуказанным категориям пациентов с предоставлением скидки до 90%. Для этого пациентам необходимо состоять на учете в группе семейных врачей и иметь рецепт, выписанный на рецептурном бланке (форма №109-ПГГ), действительный в течение месяца со дня выписки.

При анализе количества выписанных льготных рецептов больным с БА в зависимости от категории застрахованных граждан за 2021 год (рис. 2) установлено, что наибольшая часть льготных рецептов была выписана на контингент застрахованных граждан «пенсионеры»: 6237 (25%) рецептов на сумму реимбурсации 4,2 млн. сом (25%). На категорию «работающие» отпущено лекарственных препаратов по 4629 (19%) рецептам на сумму реимбурсации 3 млн. сом (18%). Далее следует категория «лица с ограниченными возможностями здоровья, инвалиды», которым отпущено 4336 льготных рецептов с долей выписки 18% на сумму реимбурсации 2,4 млн. сом (15%).

На категорию застрахованных граждан «индивидуальные предприниматели» пришлось минимальное количество льготных рецептов - 820 (3%) на сумму реимбурсации 475,9 тыс. сом (3%).



Рис. 2. Распределение льготных рецептов, выписанных пациентам с бронхиальной астмой в зависимости от категории застрахованных граждан, 2021 год, %

При анализе количества выписанных льготных рецептов пациентам с диагнозом БА по категориям застрахованных граждан за 2022 год установлено, что лидирующей по количеству льготных рецептов также является категория застрахованных граждан «пенсионеры» - 8261 (25%) рецепт на сумму реимбурсации 4,6 млн. сом (27%). На втором месте находится категория «работающие» - 7329 (22%) рецептов на сумму реимбурсации 3,9 млн. сом (23%), минимальное количество рецептов выписано на категорию «индивидуальные предприниматели» - 1383 (4%) рецепта на сумму реимбурсации 722,6 тыс. сом (4%). Проведен анализ отпущенных рецептов в зависимости от региона страны за 2021 год (рис. 3), который показал, что наибольшая часть льготных ре-

цептов по ПГГ была выписана в г. Бишкек, их доля составляла 31% при сумме возмещения 4,3 млн. сом (26%), далее следуют Ошская и Чуйская области с долей выписки рецептов по 15% в каждой. Минимальная выписка льготных рецептов была отмечена в Баткенской области - всего 3% рецептов на сумму реимбурсации 421,5 тыс. сом (3%). Анализ полученных данных за 2021 год позволил установить, что в целом по стране больным бронхиальной астмой был выписан 24 931 льготный рецепт по ПГГ на сумму реимбурсации 16,5 млн. сом. Анализ количества отпущенных рецептов по регионам Кыргызстана за 2022 год показал, что 35% льготных рецептов по ПГГ были выданы в г. Бишкек на сумму реимбурсации 5,7 млн. сом (33%).

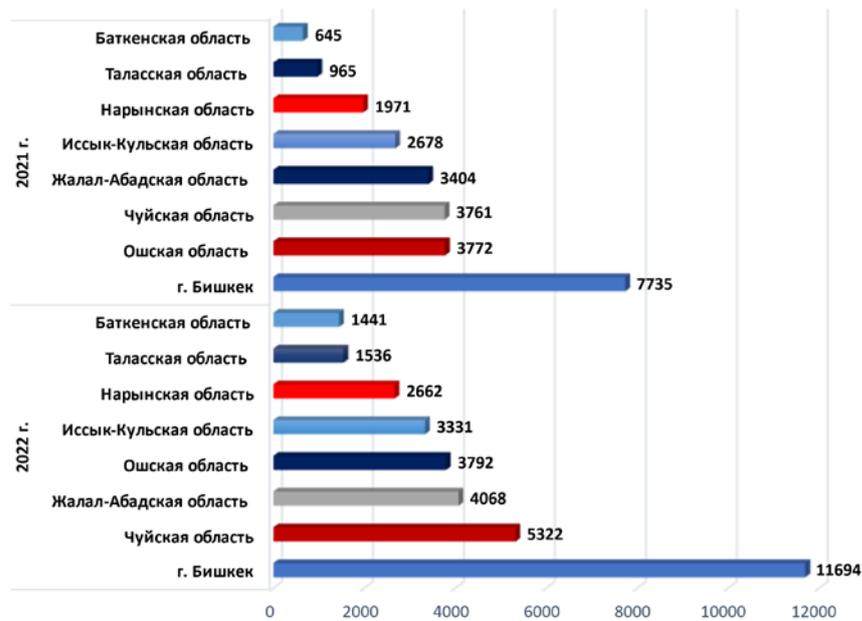


Рис. 3. Количество льготных рецептов по ПГТ, отпущенных больным бронхиальной астмой в зависимости от области Кыргызской Республики за 2021 – 2022 гг., шт.

Минимальная доля льготных рецептов (4%) была зарегистрирована в Баткенской области на сумму реимбурсации 593 тыс. сом (3%).

#### Заключение

Резюмируя приведенные данные, можно заключить, что в 2022 году в Кыргызской Республике количество выданных льготных

рецептов пациентам с бронхиальной астмой в сравнении с 2021 годом увеличилось на 8888 рецептов, а сумма реимбурсации возросла на 5,4%. Наибольшая выписка льготных рецептов приходится на категорию «пенсионеры», лицам которой выписан 8261 (25%) рецепт на сумму возмещения 4,6 млн. сом (27%).

#### Сведения об авторах статьи:

**Барбиева Элнур Бекболотовна** – аспирант Института химии и фитотехнологий Национальной Академии наук Кыргызской Республики. Адрес: Кыргызская Республика, г. Бишкек, проспект Чуй, 267. E-mail: barbievaelnura@mail.ru.

**Дженбекова Чолпон Муратовна** – аспирант Института химии и фитотехнологий Национальной Академии наук Кыргызской Республики. Адрес: Кыргызская Республика, г. Бишкек, проспект Чуй, 267. E-mail: djenbekova.cholpon@mail.ru.

**Исмаилов Исабек Зайлидинович** – д.фарм.н., доцент, главный научный сотрудник Института химии и фитотехнологий Национальной Академии наук Кыргызской Республики. Адрес: Кыргызская Республика, г. Бишкек, проспект Чуй, 267. E-mail: ism-isa@mail.ru.

**Нурланова Сабина Нурлановна** – аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: nurlanovasabina13@gmail.com.

**Старцева Людмила Викторовна** – к.фарм.н., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

**Богданова Юлия Альбертовна** – к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

**Самородов Александр Владимирович** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, профессор кафедры криминалистики ФГКОУ ВО УЮИ МВД России. Адрес: 450103, г. Уфа, ул. Муксинова, 2. ORCID: 0000-0001-9302-499x. E-mail: avsamorodov@gmail.com.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action / R. Pawankar // World Allergy Organ J. - 2014 May 19. – Vol. 7, No 1. – P. 12. doi: 10.1186/1939-4551-7-12.
2. ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) / N Pearce [et al.] // Thorax. - 2007 Sep. – Vol. 62, No 9. P. 758-66. doi: 10.1136/thx.2006.070169.
3. Хронические заболевания органов дыхания: эпидемиология, факторы риска, профилактика. 2022. [Электронный ресурс]. URL: <https://monographies.ru/ru/book/sectionid=9652> (дата обращения 03.01.2023).
4. Национальный статистический комитет Кыргызской Республики [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.stat.kg/>. (дата обращения 21.09.2023).
5. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2021. [Электронный ресурс] URL: <https://ginasthma.org/gina-reports/> (accessed 2021 Sep 29).
6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. [Электронный ресурс] URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/05/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-05-03-WMS.pdf> (accessed 2021 Sep 29).

#### REFERENCES

1. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. World Allergy Organ J 7, 1-3 (2014). (in Engl) <https://doi.org/10.1186/1939-4551-7-12>.
2. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, Robertson C; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Thorax. 2007 Sep;62(9):758-66. (in Engl) doi: 10.1136/thx.2006.070169.

3. Chronic respiratory diseases: epidemiology, risk factors, prevention. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://monographies.ru/ru/book/sectionid=9652> (accessed 03.01.2023). (in Russ)
4. National Statistical Committee of the Kyrgyz Republic [Electronic resource]. URL: <http://www.stat.kg/>. (accessed 21.09.2023). (in Russ)
5. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2021. URL: <https://ginasthma.org/gina-reports/> Accessed 2021 Sep 29. (in Engl)
6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/05/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-05-03-WMS.pdf>. (in Engl)

УДК 615.12:314.44

© А.Р. Ишкинина, А.Х. Гайсаров, Г.Я. Ибрагимова, 2023

А.Р. Ишкинина, А.Х. Гайсаров, Г.Я. Ибрагимова  
**АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ БАРЬЕРОВ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ  
 ДЛЯ МАЛОМОБИЛЬНЫХ ЛИЦ С ОГРАНИЧЕННЫМИ  
 ВОЗМОЖНОСТЯМИ ЗДОРОВЬЯ**

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
 Минздрава России, г. Уфа*

*Цель исследования.* Выявить и проанализировать основные барьеры для маломобильных лиц с ограниченными возможностями здоровья в аптечных организациях, а также предложить возможные пути для устранения или минимизации данных барьеров.

*Материал и методы.* В качестве исходных материалов для контент-анализа использовались тексты отраслевых нормативных правовых актов Российской Федерации. В процессе исследования применялись грамматический и логический способы толкования нормативных правовых актов.

*Результаты.* Для каждой категории маломобильных лиц с ограниченными возможностями здоровья выявлены основные архитектурно-планировочные, информационные и организационные барьеры, встречающиеся в аптечных организациях, которые затрудняют доступность получения фармацевтических услуг. Проанализированы основные отличия между аптечными и медицинскими организациями в отношении факторов, влияющих на наличие или отсутствие таких барьеров.

*Заключение.* Показаны правовые и организационные возможности создания в аптечных организациях специально выделенных мест для оказания фармацевтических услуг, в том числе для консультирования и информирования, маломобильных лиц. Выявлена необходимость высокого уровня готовности фармацевтических работников аптечных организаций для устранения или минимизации имеющихся барьеров, что обуславливает важность их специального обучения и проведения регулярного дополнительного инструктажа.

*Ключевые слова:* маломобильные лица с ограниченными возможностями здоровья, аптечные организации, барьеры, доступная среда.

A.R. Ishkinina, A.Kh. Gaisarov, G.Ya. Ibragimova  
**ANALYSIS OF THE MAIN BARRIERS OF PHARMACY ORGANIZATIONS  
 FOR PEOPLE WITH LIMITED MOBILITY AND DISABILITIES**

*Objective.* To identify and analyze the main barriers for disabled people with limited mobility in pharmacies, and suggest possible ways to eliminate or minimize these barriers.

*Material and methods.* The texts of sectoral legislation of the Russian Federation have been used as source materials for content analysis. During the research process, grammatical and logical methods of interpreting of the legislation have been used.

*Results.* For each category of disabled people with limited mobility, the main architectural, space planning, information, and organizational barriers in pharmacies, which impede the accessibility of pharmaceutical services, have been identified. The main differences between pharmacies and medical organizations have been analyzed in relation to factors influencing the presence or absence of such barriers.

*Conclusions.* The legal and organizational possibilities of creating specially designated places in pharmacies for the providing of pharmaceutical services including consultation and information for people with limited mobility have been shown. The need for a high level of readiness of pharmacists in pharmacies has been identified to eliminate or minimize existing barriers, which makes it important for them to undergo special training and conduct regular additional instructions.

*Key words:* disabled people with limited mobility, pharmacies, barriers, accessible environment.

Согласно Конвенции о правах инвалидов, для лиц с ограниченными возможностями здоровья (далее – ОВЗ) достижение уровня доступности к различным инфраструктурным объектам и системам наравне с другими должно обеспечиваться выявлением и устранением различных барьеров. При этом в статье 9 данной Конвенции среди основных таких объектов указываются медицинские учреждения [1].

В соответствии со статьей 29 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ фармацевтические, в том числе и аптечные, организации входят в состав соответствующих си-

стем здравоохранения [2], успешное функционирование которых, согласно тексту статьи, способствует организации охраны здоровья населения. Согласно части 7 статьи 55 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ, аптечные организации имеют право на реализацию определенных групп товаров, включая лекарственные препараты (в том числе для льготных категорий граждан), медицинские изделия, товары для ухода за пациентами и др. [3]. Следовательно, аптечные организации представляют собой важные объекты медико-социальной инфраструктуры, в связи с этим

обеспечение их доступности для маломобильных лиц с ОВЗ имеет большое значение.

Цель исследования – выявить и проанализировать основные барьеры в аптечных организациях для маломобильных лиц с ограниченными возможностями здоровья, а также предложить возможные пути для устранения или минимизации данных барьеров.

#### **Материал и методы**

В качестве исходных материалов для контент-анализа использовались тексты отраслевых нормативных правовых актов Российской Федерации. В процессе исследования применялись грамматический и логический способы толкования нормативных правовых актов.

#### **Результаты и обсуждение**

В настоящее время общепринятым является разделение маломобильных лиц с инвалидностью на несколько групп с учетом ведущего фактора, приводящего к маломобильности: например, нарушение зрения, слуха, опорно-двигательного аппарата, в том числе требующего передвижения на креслах-колясках [4]. В то же время для более детального анализа барьеров, затрудняющих доступность для маломобильных лиц, необходима углубленная детализация факторов маломобильности. Проведенный нами анализ литературных источников показал, что примером более подробного учета данных факторов является разделение маломобильных лиц с инвалидностью на следующие группы: инвалиды, передвигающиеся на креслах-колясках; инвалиды, имеющие нарушения функции верхних и/или нижних конечностей; инвалиды с частичной или полной потерей функций зрения; инвалиды с частичной или полной потерей слуха; инвалиды с нарушениями ментальных функций [5].

В свою очередь основными группами барьеров для маломобильных инвалидов на инфраструктурных объектах, в том числе в аптечных организациях, являются архитектурно-планировочные, информационные и организационные [5]. Действующий в настоящее время приказ Минздрава России о порядке обеспечения доступности для инвалидов отраслевых инфраструктурных объектов не дифференцирует различные организации систем здравоохранения [6]. Тем не менее, аптечные организации имеют ряд существенных отличий от медицинских организаций, в том числе и в отношении барьеров, затрудняющих доступ маломобильным лицам с инвалидностью.

Проведенный нами контент-анализ нормативных правовых актов в сфере фармацевтической деятельности показал, что в настоящее время отраслевое законодательство подробно не

регламентирует специфические аспекты обслуживания маломобильных посетителей аптечных организаций. Исключение составляет уточнение необходимости в обеспечении кнопкой вызова фармацевтического работника при отсутствии возможности у маломобильных лиц самостоятельного входа и выхода на объект [7]. При этом необходимо отметить, что, в отличие от большинства медицинских организаций, обслуживание посетителей в аптеках, как правило, осуществляется в одном помещении, а именно в зоне торговли товарами аптечного ассортимента – торговом зале. Также в настоящее время отсутствуют требования о наличии в аптечных организациях санитарно-гигиенических помещений, предназначенных исключительно для посетителей. Данные обстоятельства теоретически снижают количество возможных архитектурно-планировочных барьеров в аптечных организациях, однако они остаются актуальными для площади торгового зала и непосредственных зон обслуживания посетителей. В то же время можно выделить ряд факторов, создающих в некоторых случаях дополнительные барьеры для маломобильных лиц: отсутствие в аптечных организациях собственных кресел-колясок для облегчения передвижения внутри данных объектов, наличие витрин, препятствующих коммуникации фармацевтического работника с посетителями, а также во многих случаях малое число одновременно работающих сотрудников аптеки (см. таблицу). Существует ряд барьеров, которые затрудняют доступность аптечной организации для всех категорий маломобильных инвалидов. В первую очередь речь идет об информационных барьерах, препятствующих ориентации маломобильных лиц в условиях аптеки. Особенно в тех случаях, когда в аптечной организации сохранилось традиционное выделение отделов для реализации различных групп товаров: в настоящее время это актуально при наличии рецептурно-производственного отдела с функцией изготовления лекарственных препаратов и/или отдела для отпуска препаратов льготным категориям граждан. Решением данной проблемы может быть установка различных информационных знаков и пиктограмм, указывающих местоположение, и краткое описание функций конкретного отдела аптечной организации. При этом организационные барьеры могут быть связаны с недостаточной подготовкой персонала аптечных организаций по различным вопросам общения и оказания помощи маломобильным лицам. Такие барьеры устранимы с помощью организации обучения персонала.

Основные отличия между аптечными и медицинскими организациями в отношении факторов, влияющих на наличие или отсутствие барьеров для маломобильных лиц с ОВЗ

Факторы, влияющие на наличие или отсутствие барьеров для маломобильных лиц с ОВЗ	Медицинские организации	Аптечные организации
Количество помещений для обслуживания пациентов/посетителей	Чаще всего несколько помещений	Как правило, только торговый зал
Наличие нескольких этажей	Возможно	Возможно, но чаще всего только один этаж
Наличие закрытых помещений, в которых маломобильный пациент/посетитель может оказаться один	Как правило, имеются (туалеты, в некоторых случаях – лифты)	Как правило, отсутствуют
Наличие санитарно-гигиенических помещений для обслуживания пациентов/посетителей	Имеются	Не регламентированы
Возможность транспортирования маломобильных пациентов/посетителей внутри организации с помощью приспособлений на объекте	Имеются собственные кресла-коляски, каталки и пр.	Чаще всего отсутствуют
Препятствия для маломобильного лица с инвалидностью при непосредственном общении с медицинским/фармацевтическим работником на его рабочем месте	Чаще всего нет дополнительных препятствий	Рабочее место фармацевтического работника, как правило, физически отделяет его от посетителя, особенно в случае закрытой выкладки товаров
Количество медицинских/фармацевтических работников, одновременно находящихся в организации	Чаще всего более одного сотрудника	Во многих случаях в аптечной организации может находиться только один фармацевтический работник

Действующие Правила надлежащей аптечной практики напрямую не регламентируют проведение соответствующего инструктажа для фармацевтических работников. Однако они допускают возможность организации дополнительных видов инструктажа по итогам анализа системы качества [7]. Более того, кроме инструктажа возможна организация соответствующих программ повышения квалификации фармацевтических работников, в том числе в рамках системы непрерывного медицинского и фармацевтического образования.

Для организации доступности аптечных организаций для инвалидов, передвигающихся на креслах-колясках, большую роль играют наличие пандусов и обеспечение достаточной ширины дверного проема аптеки, позволяющих лицу оказаться внутри объекта. Кроме этого, аптечные организации имеют право организовать так называемую открытую выкладку товаров [7]. Важно, чтобы при этом ширина пути движения от входа до места обслуживания маломобильного лица была достаточной для передвижения на кресле-коляске. Следует отметить, что необходимые маломобильному лицу товары аптечного ассортимента могут иногда располагаться на высоко расположенных полках витрин, что затрудняет доступ к информации о них. Кроме того, в большинстве аптечных организаций непосредственная зона обслуживания посетителей и местонахождение банковского терминала для оплаты покупки, могут располагаться слишком высоко для лица, находящегося в кресле-коляске. Большинство вышеуказанных барьеров также характерно для лиц с наруше-

ниями функций верхних или нижних конечностей, при этом для последних имеет значение наличие сидячих мест для отдыха внутри помещения аптечной организации. У лиц с нарушениями функций верхних конечностей могут возникнуть сложности с передачей рецептурного бланка фармацевтическому работнику, а также с последующим получением и упаковкой отпущенных лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента. В таких случаях лицу для осуществления данных действий может потребоваться помощь фармацевтического работника.

Для инвалидов с нарушениями функции зрения на первый план выходит необходимость наличия в аптеке тактильных указателей – например, напольных указателей, позволяющих передавать предупреждающую, направляющую и другие виды информации. Также важное значение имеют тактильные таблички со шрифтом Брайля, необходимые в первую очередь для идентификации самого помещения аптеки и располагаемые рядом со входной дверью с наружной стороны. При проведении фармацевтического консультирования данной категории маломобильных лиц фармацевтическим работникам необходимо уделять особое внимание на корректное произнесение вслух всей необходимой посетителю информации, чтобы предотвратить возможные ошибки в применении лекарственных препаратов и других товаров. Необходимо отметить, что маломобильное лицо с нарушениями функций зрения имеет право войти в помещение аптеки, как объекта социальной инфраструктуры, в сопровождении собаки-

проводника, что предусмотрено законодательством [4]. В связи с этим в аптечной организации рекомендуется выделить место для отдыха/нахождения собаки-проводника во время обслуживания посетителя. В свою очередь фармацевтические работники должны быть заблаговременно проинструктированы о возможности доступа собаки-проводника в аптечную организацию, а также об основных правилах поведения в данной ситуации во избежание возникновения недопонимания и возможных конфликтов.

Обеспечение доступности в аптечных организациях для маломобильных инвалидов с нарушениями функции слуха должно быть направлено на устранение недостаточности зрительной информации и в то же время дублирование звуковой информации. В отношении первого аспекта возможно размещение специально разработанных памяток о необходимости подойти к рабочему месту фармацевтического работника для начала обслуживания, предъявления рецепта для получения рецептурных лекарственных препаратов и др. Решение второго аспекта заключается в обеспечении возможности для посетителей получить краткую письменную консультацию от фармацевтического работника по применению лекарственного препарата или иного товара, а в более широком плане – максимальное устранение барьеров путем возможности общения посетителя с фармацевтическим работником текстовым способом с использованием различных электронных устройств: в идеале специально предусмотренных в аптечной организации для таких случаев. Необходимо учитывать, что простая передача посетителю для изучения бумажной инструкции по медицинскому применению препарата в настоящее время не всегда возможна, что обусловлено наличием у некоторых лекарственных препаратов средств контроля вскрытия вторичной упаковки. В этом случае удобным решением проблемы и для работника, и для посетителя является выведение электронного варианта инструкции (например, из онлайн-версии государственного реестра лекарственных средств) на экран устройства, например электронной панели или планшета, и его демонстрация посетителю для ознакомления с текстом.

Для инвалидов с нарушениями ментальных функций обеспечение доступности в аптечной организации в первую очередь включает в себя готовность фармацевтического персонала обеспечить предоставление информации, в том числе в рамках фармацевтического

консультирования, на простом языке. В качестве базовых аспектов фармацевтического консультирования можно рассматривать правовые нормы Правил отпуска лекарственных препаратов [8], согласно которым необходимо, как минимум, информировать покупателя о режиме и дозах применения препарата, возможных взаимодействиях с другими препаратами, а также об условиях его хранения в домашних условиях. Кроме этого, необходимо обеспечить ограждение потенциально опасных участков в торговом зале (в случаях ремонта, реконструкции и т.п.), а также четко обозначить места, в которых не должны находиться посетители (двери, ведущие в производственные помещения или материальные комнаты).

Необходимо отметить, что в соответствии с пунктом 53 Правил надлежащей аптечной практики в настоящее время аптечные организации имеют право выделять специальную зону для проведения фармацевтического консультирования, причем она может включать в себя сидячие места для посетителей [7]. Учитывая рассмотренные выше аспекты, можно предположить, что такая зона в аптечной организации может также использоваться как специальное место для предоставления фармацевтических услуг, в том числе консультирования и информирования [9,10] маломобильным лицам при активном участии фармацевтического персонала.

#### **Заключение**

Таким образом, по результатам проведенного исследования можно сделать ряд выводов:

1. Несмотря на то, что аптечные организации относятся к системе здравоохранения, условия предоставления в них услуг во многом отличаются от медицинских организаций, что обуславливает наличие специфики в процессах обеспечения их доступности для маломобильных лиц с ОВЗ. Некоторые особенности аптечных организаций, которые уменьшают число барьеров для маломобильных посетителей: расположение в одном помещении, на одном этаже и др. Свойства аптечных организаций, которые могут увеличить вероятность возникновения барьеров для маломобильных посетителей: малое число одновременно работающих сотрудников, наличие дополнительных препятствий в виде витрин для общения с посетителями и их передвижения, отсутствие собственных кресел-колясок для транспортирования маломобильных посетителей по территории аптеки, отсутствие санитарно-гигиенических комнат для посетителей.

2. Проанализированы основные архитектурно-планировочные, информационные и организационные барьеры для различных категорий маломобильных лиц, встречающиеся в аптечных организациях, и предложены способы их устранения или минимизации. Показаны правовые и организационные возможности создания в аптечных организациях специально выделенных мест для оказания фармацевтических услуг, в том числе консультирования и информирования маломобильным лицам.

3. Выявлена необходимость высокого уровня готовности фармацевтических работников аптечных организаций для устранения или минимизации имеющихся барьеров, а также для осуществления корректного и эффективного взаимодействия с лицами с ОВЗ. С этой целью рекомендуются проведение дополнительного обучения фармацевтических работников, в том числе по специально разработанным программам повышения квалификации, а также организация регулярного дополнительного инструктажа.

*Сведения об авторах статьи:*

**Ишкинина Азалия Расулевна** – аспирант кафедры управления и экономики фармации с курсом медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: azvliya.kinzyabaeva@mail.ru.

**Гайсаров Артур Халыфович** – к.фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации с курсом медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gaisarov@list.ru.

**Ибрагимова Гузэль Ярулловна** – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации с курсом медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Конвенция о правах инвалидов / заключена в г. Нью-Йорке 13.12.2006, ратифицирована Российской Федерацией Федеральным законом от 03.05.2012 № 46-ФЗ. [Электронный ресурс]. URL: <https://base.garant.ru/2565085/> (дата обращения 19.09.2023)
2. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
3. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
4. СП 59.13330.2020. Свод правил. Доступность зданий и сооружений для маломобильных групп населения. СНиП 35-01-2001.
5. Письмо Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 23.01.2023 № 13-1/10/В-769 «О направлении учебно-методического пособия «Доступная среда для инвалидов: современные подходы и решения»».
6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.11.2015 № 802н «Об утверждении Порядка обеспечения условий доступности для инвалидов объектов инфраструктуры государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения и предоставляемых услуг в сфере охраны здоровья, а также оказания им при этом необходимой помощи».
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.08.2016 № 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения».
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.11.2021 № 1093н «Об утверждении Правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, медицинскими организациями, имеющими лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, и их обособленными подразделениями (амбулаториями, фельдшерскими и фельдшерско-акушерскими пунктами, центрами (отделениями) общей врачебной (семейной) практики), расположенными в сельских поселениях, в которых отсутствуют аптечные организации, а также Правил отпуска наркотических средств и психотропных веществ, зарегистрированных в качестве лекарственных препаратов для медицинского применения, лекарственных препаратов, содержащих наркотические средства и психотропные вещества, в том числе Порядка отпуска аптечными организациями иммунобиологических лекарственных препаратов».
9. Гайсаров, А.Х. Правовой статус фармацевтического консультирования как фармацевтической услуги, предоставляемой в аптечных организациях / А.Х. Гайсаров // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 5. – С. 117-120.
10. Гайсаров, А.Х. Правовой статус информирования покупателей как фармацевтической услуги, предоставляемой в аптечных организациях // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 140-143.

## REFERENCES

1. Konventsiya o pravakh invalidov (Convention on the Rights of Persons with Disabilities) Zaklyuchena v g. N'yu-Iorke 13.12.2006, ratifitsirovana Rossiiskoi Federatsiei Federal'nym zakonom ot 03.05.2012 № 46-FZ. [Electronic resource]. URL: <https://base.garant.ru/2565085/> (accessed 19.09.2023) (in Russ.)
2. Federal'nyi zakon ot 21.11.2011 № 323-FZ «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiiskoi Federatsii» (Federal Law of November 21, 2011 № 323-FL «On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation»). (in Russ.)
3. Federal'nyi zakon ot 12.04.2010 № 61-FZ «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv» (Federal Law of April 12, 2010 № 61-FL «On the Circulation of Medicines»). (in Russ.)
4. SP 59.13330.2020. Svod pravil. Dostupnost' zdaniy i sooruzheniy dlya malomobil'nykh grupp naseleniya. SNiP 35-01-2001 (Set of rules 59.13330.2020. Accessibility of buildings and structures for people with limited mobility. Building regulations 35-01-2001). (in Russ.)
5. Pis'mo Ministerstva truda i sotsial'noi zashchity Rossiiskoi Federatsii ot 23.01.2023 № 13-1/10/B-769 «O napravlenii uchebno-metodicheskogo posobiya «Dostupnaya sreda dlya invalidov: sovremennyye podkhody i resheniya»» (Letter of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation dated January 23, 2023 № 13-1/10/B-769 «On the direction of the educational and methodological manual «Accessible environment for people with disabilities: modern approaches and solutions»»). (in Russ.)
6. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 12.11.2015 № 802n «Ob utverzhdenii Poryadka obespecheniya uslovii dostupnosti dlya invalidov ob'ektov infrastruktury gosudarstvennoi, munitsipal'noi i chastnoi sistem zdravookhraneniya i predostavlyаемых услуг в сфере охраны здоровья, а также оказания им при этом необходимой помощи» (Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 12, 2015 № 802n «On approval of the Procedure for ensuring conditions of accessibility for disabled people of infrastructure facilities of the state, municipal and private healthcare systems and services provided in the field of health care, as well as providing them with the necessary assistance»). (in Russ.)
7. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 31.08.2016 № 647n «Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchei aptechnoi praktiki lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya» (Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated August 31, 2016 № 647n «On approval of the Rules for Good Pharmacy Practice of Medicines for Medical Use»). (in Russ.)

8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.11.2021 № 1093н «Об утверждении Правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, медицинскими организациями, имеющими лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, и их обособленными подразделениями (амбулаториями, фельдшерскими и фельдшерско-акушерскими пунктами, центрами (отделениями) общей врачебной (семейной) практики), расположенными в сельских поселениях, в которых отсутствуют аптечные организации, а также Правил отпуска наркотических средств и психотропных веществ, зарегистрированных в качестве лекарственных препаратов для медицинского применения, лекарственных препаратов, содержащих наркотические средства и психотропные вещества, в том числе Порядка отпуска аптечными организациями иммунобиологических лекарственных препаратов» (Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 24, 2021 № 1093n «On approval of the Rules for the dispensing of medicines for medical use by pharmacies, individual entrepreneurs licensed to carry out pharmaceutical activities, medical organizations licensed to carry out pharmaceutical activities, and their separate divisions (outpatient clinics, paramedic and paramedic-midwife stations, centers (departments) of general medical (family) practice) located in rural settlements in which there are no pharmacies, as well as the Rules for the dispensing of narcotic drugs and psychotropic substances registered as medicines for medical use, medicines containing narcotic drugs and psychotropic substances, including the Procedure for the dispensing of immunobiological medicines by pharmacies»). (in Russ.).
9. Gaisarov A.Kh. The legal status of customer counseling as the pharmaceutical service provided at the pharmacies. Health & Education Millennium. 2018;20(5):117-120. (in Russ.). doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-5-117-120.
10. Gaisarov A.Kh. The legal status of the informing of customers as the pharmaceutical service provided at the pharmacies. Health & Education Millennium. 2018;20(4):140-143. (in Russ.). doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-4-140-143.

УДК 616.13-089  
© Коллектив авторов, 2023

А.Г. Ваганов<sup>1</sup>, М.С. Ночной<sup>2</sup>, Д.А. Лисицкий<sup>1</sup>, А.В. Гавриленко<sup>2,3</sup>  
**ПРОБЛЕМА ЭТАПНОСТИ В ГИБРИДНОЙ ХИРУРГИИ  
КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ:  
ПРИМЕРЫ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ**

<sup>1</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана  
Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

<sup>2</sup>Институт клинической медицины им Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО  
«Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
(Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

<sup>3</sup>ФГБНУ «Российский научный центр хирургии  
им. академика Б.В. Петровского», г. Москва

Гибридные операции на артериях нижних конечностях при их многоуровневом поражении в настоящее время являются динамически развивающимся направлением сосудистой хирургии. Возможность сочетать открытые и эндоваскулярные вмешательства у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией зачастую делает гибридные операции единственным средством спасения конечности. Однако при выполнении данных операций возникает ряд вопросов, главным из которых является этапность выполнения манипуляций в рамках гибридной реконструкции.

В данной статье приведены клинические примеры проксимального и дистального вариантов гибридных реконструкций, при которых этапы вмешательства были однозначно определены клинической ситуацией. Приведённые примеры опровергают вполне устоявшуюся парадигму сосудистой хирургии о необходимости первостепенного восстановления воспринимającego сосудистого русла.

**Ключевые слова:** гибридные реконструкции, реваскуляризация, этапность гибридных операций, ишемия нижних конечностей, атеросклероз артерий нижних конечностей.

A.G. Vaganov, M.S. Nochnoy, D.A. Lisitsky, A.V. Gavrilenko  
**THE PROBLEM OF PHASING IN HYBRID SURGERY  
OF CRITICAL LOWER LIMB ISCHEMIA: CLINICAL EXAMPLES**

Hybrid operations on the arteries of the lower extremities with their multilevel lesion are currently a dynamically developing direction of vascular surgery. The ability to combine open and endovascular interventions in patients with severe concomitant pathology often makes hybrid operations the only means of saving a limb. However, when performing these operations, a number of issues arise, the main of which is the stage-by-stage performance of manipulations within the framework of hybrid reconstruction.

This article presents clinical examples of proximal and distal variants of hybrid reconstructions in which the intervention stages were uniquely determined by the clinical situation. These examples refute the well-established paradigm of vascular surgery about the need for the primary restoration of the receptive vascular bed.

**Key words:** hybrid reconstructions, revascularization, stages of hybrid operations, ischemia of lower extremities, atherosclerosis of the arteries of lower extremities.

Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) является следствием многоуровневого атеросклеротического облитерирующего поражения артерий нижних конечностей. Количество ампутаций по причине КИНК растёт год от года. Ряд авторов приводят сводные данные, согласно которым частота больших ампутаций по поводу атеросклероза артерий нижних конечностей достигает 62-х случаев на 100 тысяч населения [1]. Необходимо отметить, что реконструктивные операции на артериях нижних конечностей эффективны лишь в 80% случаев [2]. Ученые современной сосудистой хирургии ищут новые пути лечения этой грозной патологии. В настоящее время перспективным является развитие гибридных методов артериальной реконструкции при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей. Доля

таких операций в хирургической активности сосудистых отделений, по мнению ряда авторов, достигает 21% [3]. Гибридные операции, сочетающие в себе преимущества открытых и эндоваскулярных методов реваскуляризации, являются малотравматичными. Выполнение их возможно из единого хирургического доступа, что особенно важно для пациентов с тяжёлой сопутствующей патологией [4]. Однако при использовании данного метода лечения, возникает много противоречий. Во-первых, до сих пор отсутствуют чёткие показания для выполнения гибридных операций, что не позволяет стандартизировать контингент больных, у которых данный метод лечения являлся бы наиболее эффективным [5]. На сегодняшний день выполнение гибридных вмешательств возможно лишь при наличии опытной сосудистой бригады, работающей в

условиях специально оборудованной гибридной операционной. В связи с этим имеются противоречивые данные об отдалённых результатах гибридных реконструкций [6]. Ряд авторов утверждают, что некоторые гибридные операции по эффективности тождественны сочетанным сосудистым вмешательствам, в которых открытый и эндоваскулярный этапы разобщены во времени и пространстве нескольких операционных [7]. Не менее остро стоит вопрос этапности вмешательств в рамках гибридной реконструкции [8]. Укрепилось мнение, что первоочередной задачей гибридной операции в подвздошно-бедренном сегменте является открытие «путей оттока» путём выполнения шунтирования, являющегося профилактикой тромботических осложнений при эндоваскулярном этапе - реканализации «путей притока» выше паховой связки [9]. В представленных клинических примерах приведены варианты, когда показания к гибридной операции при КИНК были абсолютными, вопрос этапности хирургических вмешательств в рамках гибридной реконструкции решался однозначно ввиду имеющейся клинической ситуации.

**Клинический пример №1.** Пациент Н. 78 лет госпитализирован в отделение сосудистой хирургии с жалобами на боли в левой ноге в покое. Из анамнеза выяснено, что данные жалобы он отмечает в течение недели. В течение предшествующих 10 лет отмечал постепенное снижение дистанции безболевого ходьбы. В настоящее время она составляет 10 м. Пациент хронический курильщик со стажем 35 лет. В анамнезе жизни выявлена множественная сопутствующая патология (эмфизема лёгких, ишемическая болезнь сердца, постоянная форма фибрилляции предсердий, хроническая сердечная недостаточность IIБ стадии со сниженной фракцией выброса (по данным эхокардиографии до 23%), хронический простатит, язвенная болезнь желудка в стадии ремиссии). В условиях стационара пациент экстренно обследован. Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) на момент поступления составлял 0,32. В лабораторных анализах клинически значимых отклонений не выявлено. Эхокардиография выявила дилатацию всех полостей сердца. В исследовании отмечена гемодинамически незначимая недостаточность аортального и трикуспидального клапанов. Имеют место признаки легочной гипертензии. По данным КТ-ангиографии артерий нижних конечностей у пациента отмечаются стенотическое поражение наружной подвздошной артерии (НПА) с переходом на

общую бедренную артерию (ОБА), субокклюзия устья поверхностной бедренной артерии (ПБА) (рис. 1).



Рис. 1. Дооперационная ангиограмма левого подвздошно-бедренного сегмента пациента Н.: гемодинамически значимые стенозы НПА, ОБА, устья ПБА. Стрелка указывает на протяженный стеноз дистальной трети НПА, распространяющийся на ОБА

В данной клинической ситуации выполнение стентирования НПА в качестве первого этапа гибридной операции является нецелесообразным ввиду протяжённого стенотического атеросклеротического поражения подвздошно-бедренного сегмента. В случае выполнения стентирования как первого этапа операции дистальный край стента располагался бы в зоне выполняемой следующим этапом эндартерэктомии. В данной ситуации в участке между дистальным краем стента и зоной эндартерэктомии возникала бы высокая вероятность остаточной нестабильной бляшки, что не исключало бы отслоения бляшки в дальнейшем с дистальной эмболией или формированием клапанного механизма окклюзии. В данной ситуации осуществлён доступ к бедренным сосудам, выполнена продольная артериотомия ОБА с переходом на ПБА. Проведены эндартерэктомия ОБА и устья ПБА и пластика синтетической заплатой ОБА и ПБА. Из плечевого доступа выполнена эндоваскулярная баллонная ангиопластика со стентированием НПА с переходом на ОБА, позволяющая стабилизировать край остаточной бляшки ОБА после эндартерэктомии. При этом дистальный край стента располагался в зоне эндартерэктомии, а дистальный край остаточной атеросклеротической бляшки был прикрыт стентом.

Далее выполнена контрольная ангиография через установленный интродьюсер, в результате которой отмечена полная проходимость подвздошно-бедренного сегмента (рис. 2).

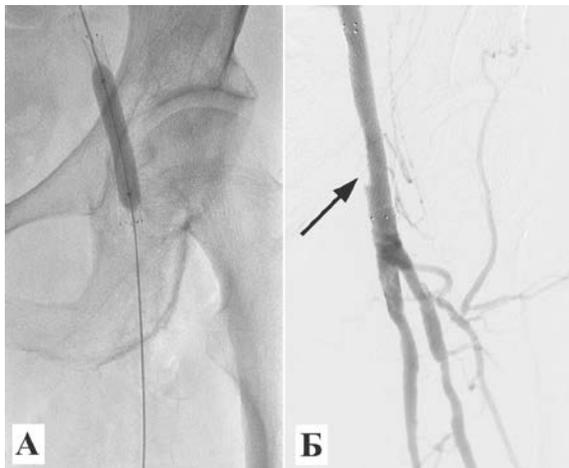


Рис. 2. А – постдилатация имплантированного в зону стенозов НПА и устья ОБА стента CID Easy Flyre 8.0×60 мм; Б – контрольная ангиограмма левого подвздошно-бедренного сегмента у пациента Н.: отмечается полная проходимость НПА, ОБА и устья ПБА без гемодинамически значимых стенозов (черная стрелка указывает на остаточную бляшку устья ОБА после эндартерэктомии из ОБА и устья ПБА, покрытую стентом)

Проведено послойное ушивание послеоперационной раны с оставлением активного дренажа на одни сутки. Интродьюсер удален из плечевой артерии. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент выписан из стационара на третьи сутки в удовлетворительном состоянии. Достигнут хороший эффект от реваскуляризации – ЛПИ перед выпиской составил 0,82, боли в ноге купированы, дистанция безболевого ходьбы при выписке составила 250 м. При контрольной явке через 6 месяцев - рецидива перемежающейся хромоты не отмечено, проходимость артерий подвздошно-бедренного сегмента по данным ультразвукового ангиосканирования не нарушена, ЛПИ = 0,93.

**Клинический пример № 2.** Пациент К. 65 лет доставлен по скорой помощи с жалобами на ноющие боли в левой ноге, невозможность встать. В течение трёх лет отмечает нарушение походки, проявляющееся постепенным снижением дистанции безболевого ходьбы до 30 м. Ранее за помощью не обращался. По поводу ранее выявленного инфаркта миокарда (2009 г.) принимает аспирикардио в дозе 100 мг в сутки. У пациента выявлена выраженная сопутствующая патология – ишемическая болезнь сердца (ИБС), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), аортальный порок сердца с формированием недостаточности (фракция выброса 20%), гипертоническая болезнь III степени, риск 4,

хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIb стадии. Отмечено состояние после гастрэктомии по поводу рака кардиального отдела желудка от 2002 года с курсами химиотерапии, ремиссия.

В условиях стационара пациент экстренно обследован – ЛПИ при поступлении составлял 0,29. В лабораторных анализах клинически значимых отклонений не выявлено. Эхокардиография выявила критический аортальный стеноз с резко сниженной фракцией выброса до 20%. При исследовании отмечено утолщение миокарда левого желудочка с расширением полостей левых отделов сердца и правого предсердия. Выявлена легочная гипертензия. По данным КТ-ангиографии артерий нижних конечностей имеют место окклюзия левой поверхностной бедренной артерии на всём протяжении, окклюзия подколенной артерии (ПКА) и артерий голени (рис.3). В данной ситуации, учитывая протяженную окклюзию ПБА, выполнение в первую очередь эндоваскулярного этапа не представляется возможным из-за сложности выполнения катетерной реканализации протяженной окклюзии ПБА.

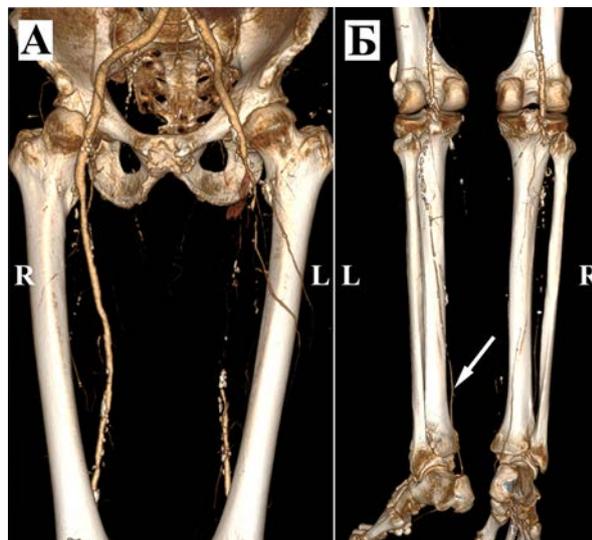


Рис. 3. Предоперационная мультиспиральная компьютерная томограмма артерий нижних конечностей с внутривенным контрастированием пациента К.: А – подвздошно-бедренный сегмент (окклюзия левой ПБА); Б – подколенно-берцовый сегмент (окклюзия левой ПкА, артерий голени, белая стрелка указывает на контрастируемый отрезок задней большеберцовой артерии)

Кроме того, целесообразно выполнять баллонную ангиопластику артерий голени на свободном токе крови в связи с низким риском тромбоза зоны реваскуляризации. Единственно верным планом гибридной операции в представленной ситуации являлось бедренно-подколенное шунтирование с последующей баллонной ангиопластикой ПкА, тibiо-перонеального ствола (ТПС) и задней

большеберцовой артерии (ЗББА). Это и было выполнено без особых технических сложностей (рис. 4).



Рис. 4. Интраоперационные ангиограммы: А – дистального отрезка аутовенозного бедренно-подколенного шунта, ПкА; Б – ПкА и артерий голени (окклюзия ПкА ниже щели коленного сустава и артерий голени)

Этапы эндоваскулярной части гибридной реконструкции представлены на рис. 5.



Рис. 5. Этапы эндоваскулярного вмешательства: А – антеградная реканализация ПкА, ТПС и ЗББА, проводник выведен в истинный просвет дистальной трети ЗББА; Б – баллонная ангиопластика ПкА, ТПС; В, Г – баллонная ангиопластика ЗББА с переходом на медиальную подошвенную артерию

При этом интродюсер для баллонной ангиопластики устанавливался через неполностью ушитый проксимальный анастомоз ОБА с аутовенозным протезом. Через данный доступ выполнялась и контрольная ангиография, показавшая полную проходимость зоны реваскуляризации (рис. 6). Далее удален интродюсер, проксимальный сосудистый анастомоз герметично ушит.

Пациент выписан на третьи сутки, явления критической ишемии полностью купированы. ЛПИ при выписке составляет 0,87. На контрольном осмотре через 6 месяцев по данным ультразвукового ангиосканирования проходимость зоны реваскуляризации оперированной конечности сохранена.

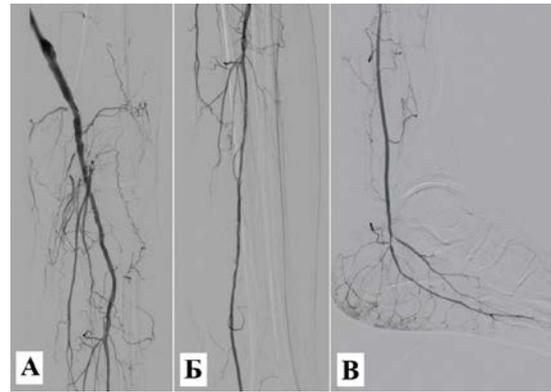


Рис. 6. Контрольные ангиограммы. Отмечается полная проходимость ПкА и ТПС (А), ЗББА (Б,В), латеральной и медиальной подошвенных артерий (В) без гемодинамически значимых стенозов

### Заключение

Гибридные хирургические операции на артериях нижних конечностей в настоящее время являются привлекательной хирургической опцией, обеспечивающей надежную реваскуляризацию у крайне тяжёлого контингента больных с выраженным коморбидным фоном [10,11]. В описанных клинических ситуациях гибридная хирургия является единственной хирургической опцией для спасения конечности, позволяющей избежать многоуровневых шунтирующих операций.

В настоящее время среди сосудистых хирургов идет дискуссия о необходимости первостепенного восстановления воспринимающего сосудистого русла в ходе гибридной реконструкции [12,13].

Приведенные примеры ставят под сомнение данную парадигму. При протяжённых окклюзиях «путей притока» (окклюзия ПБА во втором клиническом примере) выполнение шунтирующих операций является первым этапом гибридной реконструкции. При протяженном непрерывном атеросклеротическом стено-окклюзивном поражении артерий подвздошно-бедренного сегмента возникает необходимость в открытой эндартерэктомии в области бифуркации ОБА, дополненной стентированием с целью полноценной реваскуляризации всего подвздошно-бедренного сегмента, стабилизации остаточных атеросклеротических бляшек и исключения тромбоэмболических осложнений.

Таким образом, в представленных примерах реконструкция «путей притока» является более важной задачей для восстановления артериальной циркуляции в конечности. Подводя черту под вышесказанным, следует отметить, что данные клинические ситуации определяют абсолютные показания для гибридной реконструкции артерий нижних конечностей с единственно возможным планом самого оперативного вмешательства.

*Сведения об авторах статьи:*

**Ваганов Алексей Геннадьевич** – к.м.н., врач-хирург хирургического отделения №1 ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 111020, г. Москва, Госпитальная пл., 2. E-mail: aleksejvaganov4@gmail.com.

**Ночной Максим Сергеевич** – клинический ординатор кафедры госпитальной хирургии Института клинической медицины им Н.В. Склифосовского ФGAOU ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Адрес: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4. E-mail: maxnochnoy@yandex.ru.

**Лисицкий Дмитрий Алексеевич** – д.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург хирургического отделения № 1 ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 111020, г. Москва, Госпитальная пл., 2. E-mail: dalis91@gambler.ru.

**Гавриленко Александр Васильевич** – д.м.н., академик РАН, профессор, руководитель отделения сосудистой хирургии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского». Адрес: 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., 2. E-mail: a.v.gavrilenko@mail.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Фисталь, Э.Я. Хирургическое лечение больных критической ишемией нижних конечностей с язвенно-некротическими поражениями / Э.Я. Фисталь, Н.К. Базиян-Кухто, Н.Н. Фисталь // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2021. – Т.6, №4. – С. 159-169.
2. Опыт применения гибридных вмешательств в лечении пациентов с критической ишемией нижних конечностей / Юзифович [и др.] // Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке. – М.: Сообщество молодых врачей и организаторов здравоохранения. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 107-108.
3. Темрезов, М.Б. Гибридная хирургия в лечении пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / М.Б. Темрезов, В.И. Коваленко, Т.Х. Темрезов, А.С. Бахметьев, В.С. Лойко, М.О. Рудаков // Трансляционная медицина. – 2020. – Т. 7, №1. – С. 33-38. doi: 10.18705/2311-4495-2020-7-1-33-38
4. Клинический случай гибридного лечения пациента с многоуровневым атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей / М.А. Черныавский [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2018. – № 4. – С. 82-87.
5. Последовательность выполнения этапов гибридных операций у больных с синдромом Лериша при критической ишемии конечности / А.Н. Вачев [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 22, №1. – С. 159-164.
6. Выбор метода реваскуляризации у пациентов с многоуровневым поражением артерий нижних конечностей / Н.И. Глушков [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2019. – №1. – С. 167- 172.
7. Итоги различных методов реваскуляризации у пациентов с критической ишемией нижних конечностей на фоне периферического атеросклероза. / Н.И. Глушков [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 10, №1. – С. 56-62.
8. Киреев, К.А. Гибридное вмешательство при атеросклеротическом поражении артерий подвздошно- бедренного сегмента / К.А. Киреев, А.А. Фокин, Д.В. Роднянский // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 24, №1. – С. 156-158.
9. Клинический случай гибридного лечения пациента с многоуровневым атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. / М.А. Черныавский [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2018. – Т. 22, №4. – С. 103-110. DOI: 10.21688-1681-3472-2018-4-103-110
10. Hybrid femoropopliteal procedures are associated with improved perioperative outcomes compared with bypass / S.D. Jorshery [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2018. – № 68(5). – С. 1447-1454. doi: 10.1016/j.jvs.2018.01.058
11. Гавриленко, А.В. Гибридные операции при хронической ишемии нижних конечностей / Гавриленко А.В., Кочетков В.А., Кравченко А.А. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – № 63(5). – С. 413-8. DOI: 10.24022/0236-2791-2021-63-5-413-418
12. Гибридные реконструкции у больных с хронической ишемией нижних конечностей и многоуровневым поражением артерий / Гавриленко А.В. [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал им. академика А.В. Покровского. – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 183-188.
13. Сравнение результатов гибридного и открытого хирургического лечения многоуровневого поражения артерий нижних конечностей / П.Д. Пуздыряк [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2019. – №12(3). – С.227-234. doi: 10.17116/kardio201912031227.

## REFERENCES

1. Fistal E.Ya., Baziyann-Kukhto N.K., Fistal N.N. Surgical treatment of patients with critical ischemia of the lower extremities with ulcerative-necrotic lesions. Bulletin of emergency and reconstructive surgery. 2021;6 (4):159-169 (in Russ)
2. Yuzifovich O.O. et al. The experience of using hybrid interventions in the treatment of patients with critical lower limb ischemia. Journal of scientific articles health and education in the XXI century. 2014; 16(4): 107-108(in Russ)
3. Temrezov M.B., Kovalenko V.I., Temerezov T.H., Bakhmetyev A.S., Loiko V.S., Rudakov M.O. Hybrid surgery in the treatment of patients with obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower extremities. Translational medicine. 2020; 7 (1):33-38. (in Russ) doi: 10.18705/2311-4495-2020-7-1-33-38
4. Chernyavsky M.A. et al. A clinical case of hybrid treatment of a patient with multilevel atherosclerotic lesion of the arteries of the lower extremities. Circulation pathology and cardiac surgery. 2018; 4: 82-87(in Russ)
5. Vachev A.N. et al. The sequence of the stages of hybrid operations in patients with Lerish syndrome with critical limb ischemia. Angiology and vascular surgery. 2016;22 (1):159-164. (in Russ)
6. Glushkov N.I. et al. The choice of the revascularization method in patients with multilevel lesion of the arteries of the lower extremities. Clinical and experimental surgery. 2019; 1: 167-172 (in Russ)
7. Glushkov N.I. et al. Results of various methods of revascularization in patients with critical lower limb ischemia against the background of peripheral atherosclerosis. Cardiology and cardiovascular surgery. 2017; 10 (1):56-62. (in Russ)
8. Kireev K.A., Fokin A.A., Rodnyansky D.V. Hybrid intervention in atherosclerotic lesion of the arteries of the ilio-femoral segment. Angiology and vascular surgery. 2018; 24(1):156-158. (in Russ)
9. Chernyavsky M.A. et al. A clinical case of hybrid treatment of a patient with multilevel atherosclerotic lesion of the arteries of the lower extremities. Pathology of blood circulation and cardiac surgery. 2018;22(4):103-110. (in Russ) doi: 10.21688-1681-3472-2018-4-103-110
10. Jorshery, S.D. et al. Hybrid femoropopliteal procedures are associated with improved perioperative outcomes compared with bypass. J. Vasc. Surg. 2018;68 (5):1447-1454. (in Engl) doi: 10.1016/j.jvs.2018.01.058
11. Gavrilenco A.V., Kochetkov V.A., Kravchenko A.A. Hybrid operations in chronic ischemia of the lower extremities. Thoracic and cardiovascular surgery. 2021;63 (5):413-8. (in Russ) doi: 10.24022/0236-2791-2021-63-5-413-418
12. Gavrilenco A.V., Kravchenko A.A., Kotov A.E., Kirichenko V.V. Hybrid reconstructions in patients with chronic lower limb ischemia and multilevel arterial lesion. Angiology and vascular surgery. The journal named after Academician A.V. Pokrovsky. 2018; 24(3):183-188. (in Russ)
13. Puzdryak P.D. et al. Comparison of the results of hybrid and open surgical treatment of multilevel lesion of the arteries of the lower extremities. Cardiology and cardiovascular surgery. 2019;12(3):227-234. (in Russ) doi: 10.17116/kardio201912031227.

Б.Ш. Минасов, Э.М. Бикташева, М.М. Валеев,  
Р.Р. Якупов, Т.Б. Минасов, Т.Р. Мавлютов, Э.М. Муратов  
**ПЛАСТИКА ПРОКСИМАЛЬНОГО МЕТАФИЗА БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ  
ПУТЕМ СОЗДАНИЯ ОПОРНОЙ БАЗЫ ДЛЯ СУСТАВНОЙ ПОВЕРХНОСТИ**  
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Уфа*

В современной мировой литературе представлены различные точки зрения в отношении тактики замещения костной ткани проксимального метафиза большеберцовой кости при опухолевом поражении.

*Цель.* Демонстрация на клиническом примере способа пластики дефекта проксимального метафиза большеберцовой кости путем создания опорной базы для суставной поверхности при гигантоклеточной опухоли большеберцовой кости.

*Клинический случай.* Пациенту 39 лет выполнена операция – краевая резекция большеберцовой кости с оригинальным способом костной пластики ротированным фрагментом малоберцовой кости на сосудистой ножке.

*Результаты.* В отдаленном послеоперационном периоде оценка по шкале AOFAS составила 97 баллов. Отсутствуют признаки рецидива и малигнизации опухоли. Пациент удовлетворен проведенным хирургическим лечением. При традиционной костной пластике развивается выраженная деформация коленного сустава, что затрудняет технику операции и подбор импланта сустава. Предложенный способ замещения обширного дефекта, образовавшегося после резекции пораженной области большеберцовой кости, предполагает создание опорной базы для суставной поверхности, что значительно уменьшает риск развития деформирующего остеоартроза коленного сустава (патент на изобретение № 2328237).

*Заключение.* Предложенный нами способ замещения костного дефекта, образовавшегося после резекции пораженной области большеберцовой кости, предполагает создание опорной базы для суставной поверхности, что значительно уменьшает риск развития деформирующего остеоартроза коленного сустава. В случаях, когда возникает необходимость эндопротезирования коленного сустава, облегчает технику оперативного пособия и подбор импланта.

**Ключевые слова:** гигантоклеточная опухоль, большеберцовая кость, костная пластика, микрохирургия.

B.Sh. Minasov, E.M. Biktasheva, M.M. Valeev,  
R.R. Yakupov, T.B. Minasov, T.R. Mavlyutov, E.M. Muratov  
**PLASTY OF THE PROXIMAL TIBIAL METAPHYSIS BY CREATING  
A SUPPORT BASE FOR THE ARTICULAR SURFACE**

In the modern world literature, there are various opinions, sometimes contradictory, regarding the tactics of bone replacement of the proximal metaphysis of the tibia as a result of a tumor lesion.

*The objective* is to demonstrate on a clinical example the method of plasty of a defect in the proximal metaphysis of the tibia by creating a support base for the articular surface in a giant cell tumor of the tibia.

*Clinical case.* A 39-year-old patient underwent a surgery - marginal resection of the tibia with an original method of bone grafting with a rotated fragment of the fibula on the vascular pedicle.

*Results.* In the long-term postoperative period, the AOFAS score was 97 points. There are no signs of recurrence or malignancy of the tumor. The patient is satisfied with the surgical treatment performed. With traditional bone grafting, pronounced deformity of the knee joint develops, which complicates the technique of surgery and the selection of a joint implant. The proposed method of replacing an extensive defect formed after resection of the affected area of the tibia involves the creation of a support base for the articular surface, which significantly reduces the risk of deforming osteoarthritis of the knee joint (patent for invention No. 2328237).

*Conclusion.* Our proposed method of replacing a bone defect formed after resection of the affected area of the tibia involves the creation of a support base for the articular surface, which significantly reduces the risk of deforming osteoarthritis of the knee joint. And in cases where there is a need for knee replacement, it facilitates the technique of surgical aids and the selection of an implant.

**Key words:** giant cell tumor, tibia, bone grafting, microsurgery.

По данным Всемирной организации здравоохранения гигантоклеточная опухоль представлена как потенциально злокачественная опухоль. Типичная локализация этой опухоли – это эпиметафизарная часть длинных трубчатых костей [1-4]. Многими хирургами принята активная хирургическая тактика, которая заключается в краевой резекции проблемной кости с цементной или костной пластикой [5-9]. Часто в отдаленные сроки после хирургического лечения развиваются деформирующие остеоартрозы суставов, особенно при поражении опухолевым процессом эпифизарной части кости. Чаще всего поражаются коленные суставы. При необходимости эндопротезирования коленного сустава хирурги-ортопеды сталкиваются с проблемой

выбора хирургической тактики и импланта [10-13].

Цель работы – демонстрация на клиническом примере способа пластики дефекта проксимального метафиза большеберцовой кости путем создания опорной базы для суставной поверхности при гигантоклеточной опухоли большеберцовой кости.

**Клинический случай.** Пациент Я. 39 лет обратился в клинику с жалобами на наличие опухолевидного образования и боли в правой голени. На рентгенограмме правой голени и правого коленного сустава видны признаки гигантоклеточной опухоли большеберцовой кости (рис. 1). По данным сцинтиграфии скелета имеется накопление фармпрепарата в верхней трети голени (рис. 2).



Рис. 1. Рентгенограмма правой голени пациента

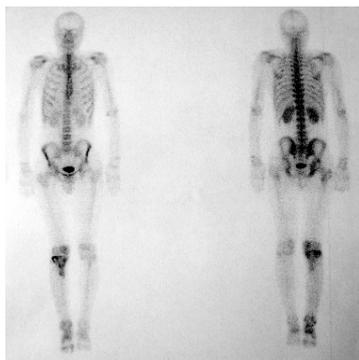


Рис. 2. Сцинтиграмма скелета пациента

При пункционном гистологическом исследовании выявлена гигантоклеточная опухоль.

После предоперационной подготовки пациенту выполнена операция – краевая резекция проксимального метафиза большеберцовой кости с криообработкой полости опухоли и пластика фрагментом малоберцовой кости на сосудистой ножке.

Описание операции: после обработки операционного поля спиртовым раствором хлоргексидина под проводниковой анестезией и обескровливанием оперируемой конечности выполнен полулунный разрез кожи. Выполнена краевая резекция большеберцовой кости с криодеструкцией (рис. 3).



Рис. 3. Этап операции: краевая резекция большеберцовой кости и удаление опухоли

По наружной поверхности голени произвели разрез между икроножной и малоберцовой мышцами острым путем и после идентификации выделили малоберцовый сосудистый пучок в месте отхождения от задней большеберцовой артерии. Произвели замер длины костного ауто трансплантата, по сумме

трех измерений дефекта, осуществили забор комплекса тканей (рис. 4).



Рис. 4. Этап операции: выделение фрагмента малоберцовой кости на сосудистой ножке

Выполнили двойную поднадкостничную остеотомию ауто трансплантата с сохранением питающей ножки. Переместили ауто трансплантат в зону дефекта, средняя часть которого оказалась основанием треугольника, обращенным к суставной поверхности большеберцовой кости. Произвели фиксацию трансплантата кортикальными спицами Киршнера (рис. 5). Выполнили гемостаз. Прекратили обескровливание конечности. Наложили асептическую повязку и гипсовую лонгету.



Рис. 5. Рентгенограмма правой голени после операции

Раны зажили первичным натяжением. Фиксирующие спицы удалены через 2 месяца со дня операции и начато реабилитационное лечение. На рис. 6 представлена рентгенограмма с результатом лечения через 2 года со дня операции. Опорная функция конечности полностью восстановлена (рис. 7).



Рис. 6. Рентгенограмма правой голени через 2 года со дня операции



Рис. 7. Функция конечности через 2 года со дня операции

### Обсуждение

Гигантоклеточные опухоли (ГКО) трубчатых костей составляют 12-25% опухолей скелета, которые развиваются из мезенхимальных ростков соединительной ткани, и относятся к новообразованиям с не выясненным до конца генезом, клиническое течение которого невозможно прогнозировать.

Хирургическое лечение заключается в экскохлеации опухоли с криообработкой костной полости и пластике костным цементом или невазуляризированной аутокостью. Данная тактика оправдана при небольших по размеру опухолевых поражениях трубчатой кости и при опухолях, не поражающих эпифизарную часть кости. Частота осложнений при анализе результатов оперативных вмешательств: в 9,3% случаев лизис костнопластического материала с развитием остеомиелита, некрозом кожи и образованием свища, и в 4,1% – патологический перелом кости [1].

Эндопротезирование сустава не всегда решает эту проблему ввиду развития инфекционных воспалений, необходимости ревизионного протезирования или резкого ограничения амплитуды движений в суставе. Способ лечения по методике Илизарова не применим при локализации процесса в метаэпифизарной зоне большеберцовой кости голени [17,18].

Таким образом, хирургическое лечение гигантоклеточной опухоли трубчатых костей – это резекция кости с костной пластикой. При этом используются различные виды костнопластического материала. При локализации опухоли в метаэпифизарной области большеберцовой кости отдаленные последствия операций характеризуются развитием остеоартроза коленного сустава, при котором нередко встает вопрос об эндопротезировании коленного сустава. При традиционной костной пластике развивается выраженная деформация коленного сустава, что затрудняет технику выполнения операции и подбор импланта сустава. Предложенный нами способ замещения обширного дефекта, образовавшегося после резекции пораженной области большеберцовой кости, предполагает создание опорной базы для суставной поверхности, что значительно уменьшает риск развития деформирующего остеоартроза коленного сустава (патент на изобретение № 2328237).

Данный способ операции улучшает функциональные результаты и сокращает сроки лечения пациентов за счет создания опорной базы для суставной поверхности большеберцовой кости и векторального распределения нагрузки на большеберцовый компонент коленного сустава.

### Заключение

Представленный клинический случай иллюстрирует способ замещения костного дефекта, образовавшегося после резекции проксимального метаэпифиза большеберцовой кости голени, пораженного гигантоклеточной опухолью. Создание опорной базы для суставной поверхности уменьшает риск развития деформирующего остеоартроза коленного сустава. В случаях, когда возникает необходимость эндопротезирования коленного сустава, облегчается техника оперативного пособия и подбор импланта.

### Сведения об авторах статьи:

**Минасов Булат Шамильевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой травматологии и ортопедии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Email: B.minasov@ya.ru.

**Бикташева Элина Маратовна** – к.м.н., ассистент кафедры травматологии и ортопедии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Email: dr.elinabiktasheva@yandex.ru.

**Валеев Марат Мазгарович** – д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Email: valeevmm@rambler.ru.

**Якупов Расуль Радикович** – д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Email: rasulr@mail.ru.

**Минасов Тимур Булатович** – д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Email: m004@yandex.ru

**Мавлютов Тагир Рыфатович** – д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Email: mavlutovtagir@mail.ru.

**Муратов Эмиль Мапселович** – аспирант кафедры онкологии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Демичев, Н.П. Криообработка и аллопластика резекционного дефекта при обширной гигантоклеточной опухоли проксимального конца большеберцовой кости (описание случая) / Н.П. Демичев, В.А. Крошкина // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2010. – №4(581). – С. 92-95.

2. Мигалкин, Н.С. Патоморфологическая характеристика длительного персистирующего остеопластического материала в метафизарном отделе большеберцовой кости через 40 лет после резекции гигантоклеточной опухоли. Описание случая / Н.С. Мигалкин, Т.А. Ступина, Э.В. Горбунов, К.В. Кудинов // Гений ортопедии. – 2016. – №4. – С. 104-108.
3. Горячев, А.Н. Лечение гигантоклеточных опухолей в области коленного сустава / А.Н. Горячев, Л.Б. Резник, А.И. Гейко, О.В. Еремеев, А.В. Тютюников // Гений ортопедии. – 2011. – №1. – С. 61-66.
4. Vyrva, O. Ye. Modular endoprosthesis proximal tibia in case of giant cell tumor / O. Ye. Vyrva, I. O. Skoryk // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2019. – №1(614). – P. 72-77.
5. Державин, В.А. Результаты онкологического эндопротезирования коленного сустава у пациентов с первичными и метастатическими опухолями бедренной и большеберцовой костей / В.А. Державин, А.В. Бухаров, А.В. Ядрина, Д.А. Ерин // Гений ортопедии. – 2020. – №3. – С. 347-352.
6. Корнева, Е.П. Лучевая диагностика первичных опухолей костей, сочленяющих коленный сустав / Е.П. Корнева, М.В. Ростовцев, А.Ю. Гладышев // Медицинская визуализация. – 2010. – №2. – С. 16-26.
7. Тожибоев, А.А. Результаты хирургического лечения гигантоклеточной опухоли трубчатых костей с применением костного медицинского цемента / А.А. Тожибоев, М.А. Гафур-Охун, Х.Г. Абдикаримов // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2015. – №5. – С. 138-141.
8. Балаев, П.И. Отдаленные результаты лечения больных доброкачественными опухолями костей голени с применением метода чрескостного остеосинтеза по Илизарову / П.И. Балаев, Д.Ю. Борзунов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – №2. – С. 148-152.
9. Григоровский, В.В. Современная классификация опухолей костей (IV издание, 2013 г.). Комментарии патолога / В.В. Григоровский // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2015. – №4(601). – С. 103-120.
10. Тарасов, А.Н. Отдаленные результаты лечения доброкачественных опухолей костей голени / А.Н. Тарасов, В.А. Крошклина // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – №6(3). – С. 206-209.
11. Borzunov, D.Yu. Long bone reconstruction using multilevel lengthening of bone defect fragments / D.Yu. Borzunov // Int Orthop. – 2012. – №37(4). – P. 1-6.
12. Intercalary defects reconstruction of the femur and tibia after primary malignant bone tumour resection. A series of 13 cases / O. Brunet [et al.] // Orthop Traumatol Surg Res. – 2011. – Vol. 97. – P. 512-519.
13. Gubin, A.V. The Ilizarov paradigm: thirty years with the Ilizarov method, current concerns and future research / A.V. Gubin, D.Y. Borzunov, T.A. Malkova // Int Orthop. – 2013. – № 37. – P. 1533-1539.
14. Дианов С.В. Адьювантное криодействие в лечении гигантоклеточной опухоли кости / С.В. Дианов // Травматология и ортопедия России. – 2018. – №1. – С. 8-17.
15. Минасов Б.Ш., Валеев М.М., Бикташева Э.М., Якупов Р.Р., Никитин В.В., Мавлютов Т.Р. Тотальное удаление и пластика васкуляризированным фрагментом малоберцовой кости правой ключицы при гигантоклеточной опухоли / Б.Ш. Минасов [и др.] // Политравма. – 2017. – № 2. – С. 65-69.
16. Дианов С.В. Адьювантное криодействие в лечении гигантоклеточной опухоли кости / С.В. Дианов // Травматология и ортопедия России. – 2018. – №1. – С. 8-17.
17. Зыкин А.А., Герасимов С.А., Горбатов Р.О., Илларионова Т.В. Результаты ревизионного эндопротезирования коленного сустава с применением индивидуальных имплантатов / А.А. Зыкин, С.А. Герасимов, Р.О. Горбатов, Т.В. Илларионова // Травматология и ортопедия России. – 2012. – № 4. – С. 21-30.
18. Засульский, Ф.Ю. Анализ осложнений после эндопротезирования коленного сустава по поводу опухолевых поражений (20-летний опыт) / Ф.Ю. Засульский, Т.А. Куляба, Д.А. Пташников, П.В. Григорьев, И.М. Микайлов // Травматология и ортопедия России. – 2013. – №4. – С. 24-32.

## REFERENCES

1. Demichev N.P., Kroshkina V.A. Cryotreatment and alloplasty of a resection defect in an extensive giant cell tumor of the proximal end of the tibia (case report). Orthopedics, traumatology and prosthetics. 2010;4(581):92-95. (In Russ.)
2. Migalkin N.S., Stupina T.A., Gorbunov E.V., Kudinov K.V. Pathological characteristics of long-term persistence of osteoplastic material in the metaphyseal part of the tibia 40 years after resection of a giant cell tumor. Case description. Genij ortopedii [Orthopedic Genius]. 2016;(4):104-108. (In Russ.)
3. Goryachev A.N., Reznik L.B., Gejko A.I., Eremeev O.V., Tyutyunikov A.V. Treatment of giant cell tumors in the knee joint. Genij ortopedii [Orthopedic Genius]. 2011;(1):61-66. (In Russ.)
4. Vyrva O.Ye., Skoryk I.O. Modular endoprosthesis proximal tibia in case of giant cell tumor. Orthopedics, traumatology and prosthetics. 2019;1(614):72-77. (in Engl.)
5. Derzhavin V.A., Buharov A.V., Yadrina A.V., Erin D.A. Results of oncological knee arthroplasty in patients with primary and metastatic tumors of the femur and tibia. Genij ortopedii [Orthopedic Genius]. 2020;(3):347-352. (In Russ.)
6. Korneva E.P., Rostovcev M.V., Gladyshev A.YU. Radiation diagnosis of primary tumors of the bones articulating the knee joint. Medical imaging. 2010;(2):16-26. (In Russ.)
7. Tozhiboev A.A., Gafur-Ohunov M.A., Abdikarimov H.G. Results of surgical treatment of giant cell tumor of tubular bones using medical bone cement. Journal of Theoretical and Clinical Medicine. 2015;(5):138-141. (In Russ.)
8. Balaev P.I., Borzunov D.YU. Long-term results of treatment of patients with benign tumors of the shin bones using the method of transosseous osteosynthesis according to Ilizarov. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2017;(2):148-152. (In Russ.)
9. Grigorovskij V.V. WHO modern classification of bone tumors (IV edition, 2013). Pathologist's comments. Orthopedics, traumatology and prosthetics. 2015;4(601):103-120. (In Russ.)
10. Tarasov A.N., Kroshkina V.A. Long-term results of treatment of benign tumors of the leg bones. Astrakhan medical journal. 2011;6(3):206-209. (In Russ.)
11. Borzunov D.Yu. Long bone reconstruction using multilevel lengthening of bone defect fragments. Int Orthop. 2012;37(4):1-6. (in Engl.)
12. Brunet O., Anract P., Bouabid S., Babinet A., Dumaine V., Toméno B. et al. Biau D. Intercalary defects reconstruction of the femur and tibia after primary malignant bone tumour resection. A series of 13 cases. Orthop Traumatol Surg Res. 2011;97:512-519. (in Engl.)
13. Gubin A.V., Borzunov D.Y., Malkova T.A. The Ilizarov paradigm: thirty years with the Ilizarov method, current concerns and future research. Int Orthop. 2013;37:1533-1539. (in Engl.)
14. Dianov S.V. Adjuvant cryotherapy in the treatment of giant cell tumor of the bone. Traumatology and orthopedics of Russia. 2018;(1):8-17. (In Russ.)
15. Minasov B.SH., Valeev M.M., Biktasheva E.M., Yakupov R.R., Nikitin V.V., Mavlyutov T.R. Total removal and plasty with a vascularized fragment of the fibula of the right clavicle in giant cell tumor. Polytrauma. 2017;(2):65-69. (In Russ)
16. Dianov S.V. Adjuvant cryotherapy in the treatment of giant cell bone tumor. Traumatology and orthopedics of Russia. 2018;(1):8-17. (In Russ)
17. Zykin A.A., Gerasimov S.A., Gorbатов R.O., Illarionova T.V. Results of revision knee replacement with the use of individual implants. Traumatology and orthopedics of Russia. 2012; (4):21-30. (In Russ.)
18. Zaslusky F.Yu., Kulyaba T.A., Ptashnikov D.A., Grigoriev P.V., Mikaylov I.M. Analysis of complications after knee replacement due to tumor lesions (20 years of experience). Traumatology and orthopedics of Russia. 2013; (4):24-32. (In Russ.)

М.В. Прокопьева<sup>1</sup>, И.И. Галимов<sup>2</sup>  
**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛИМФОМЫ БЕРКИТТА У РЕБЕНКА  
 В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

<sup>1</sup>ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», г. Уфа  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
 Минздрава России, г. Уфа

Актуальной темой при патологии органов брюшной полости остается вопрос дифференциальной диагностики заболеваний, имеющих различный генез, но одинаковую топоику патологического процесса со сходными клиническими синдромами. Болевой синдром в брюшной полости в педиатрической практике требует дифференциального подхода среди хирургических, инфекционных болезней, а также злокачественных образований. Данный клинический пример показывает трудности дифференциальной диагностики лимфомы Беркитта у пациента с маской острого аппендицита.

Лимфома Беркитта (ЛБ), агрессивное злокачественное новообразование из иммунологически зрелых В-лимфоцитов с преимущественно экстранодальной локализацией патологического процесса, чаще поражающее желудочно-кишечный тракт.

**Ключевые слова:** лимфома Беркитта, острый аппендицит, лимфома, клинический случай.

M.V. Prokopenya, I.I. Galimov  
**A CLINICAL CASE OF BURKITT LYMPHOMA  
 IN A CHILD IN SURGICAL PRACTICE**

An urgent topic in the pathology of the abdominal organs remains the issue of differential diagnosis of diseases with different genesis, but the same focal area of the pathological process with similar clinical syndromes. Abdominal pain syndrome in pediatric practice requires a differential approach among surgical, infectious diseases, as well as malignant tumors. This clinical example shows the difficulties of differential diagnosis of Burkitt lymphoma in a patient with a mask of acute appendicitis.

Burkitt lymphoma (BL) is an aggressive malignant neoplasm of immunologically mature B lymphocytes with predominantly extranodal localization of the pathological process, more often affecting the gastrointestinal tract.

**Key words:** Burkitt lymphoma, acute appendicitis, lymphoma, clinical case.

Лимфома Беркитта представляет собой высоко агрессивную опухоль лимфоидной ткани из иммунологически зрелых В-лимфоцитов с локализацией вне лимфатических узлов. Экстранодальная локализация очага лимфомы нередко затрудняет диагностику заболевания. Лимфома Беркитта чаще встречается у мужчин. Среди детей она составляет от 30 до 50% всех лимфом, преобладает у мальчиков, средний возраст которых 8 лет. Среди взрослых данная нозологическая форма занимает около 2% от всех выявляемых лимфом [6]. Причинами развития лимфомы Беркитта (ЛБ) рассматривают вирус-ассоциированные, эндемические и криптогенные факторы. Научно обоснованной является теория, связывающая идентификацию вируса Эпштейна–Барра (ВЭБ) с раковым поражением людей [2,3]. При гистологическом исследовании опухоли выявляется характерная картина «звездного неба», для которой характерны макрофаги с наличием обломков апоптотических телец в цитоплазме. При иммунофенотипировании опухоли выделяют фенотипы: CD20+, CD10+, CD38+, BCL-6+, BCL-2-, CD44-, TdT-, CD3-, EBER (ISH)-/+. Индекс пролиферативной активности опухолевых клеток Ki-67 приближается к 100% [6].

В настоящее время приняты классификации, выделяющие три клинических варианта лимфомы Беркитта: эндемический, спорадический и вариант, ассоциированный с виру-

сом иммунодефицита человека [2,3,4]. Эндемический тип встречается в Центральной Африке, средний возраст пациентов чаще мальчиков от 4 до 8 лет, и в большинстве случаев связан с ВЭБ. Спорадическая форма лимфомы Беркитта встречается повсеместно, средний возраст пациентов от 10 до 12 лет, также чаще встречается у мальчиков. Третий вариант в педиатрической практике встречается крайне редко. В основном его инициация связана с иммунодефицитным статусом пациента [2,3].

**Клинический случай.** Представляем клиническое наблюдение пациента 9-ти лет с лимфомой Беркитта. Мальчик поступил в экстренном порядке в отделение хирургии с жалобами на периодические тошноту и рвоту после еды, слабость, субфебрилитет до 37 °С. Ранее находился на амбулаторном лечении по поводу острой респираторной вирусной инфекции в течение 2-х недель. Наблюдались клиника болевого синдрома и вздутия живота, признаки общей интоксикации. В течение недели слабость нарастала, отмечались тошнота и рвота после приема пищи. Ребенок с мамой самостоятельно обратились в приемное отделение Республиканской детской клинической больницы (г. Уфа). По результатам обследования выявлен значительный лейкоцитоз до  $55,62 \times 10^9/\text{л}$  с умеренной гипохромной анемией: эритроциты –  $3,12 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин – 72 г/л. По биохимическим показателям выяв-

лена гипопропротеинемия до 52,9 г/л с повышением активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) до 103 Ед/л, креатинина до 169,3 мкмоль/л и мочевины до 7,2 ммоль/л.

Дополнительные инструментальные методы диагностического поиска выявили наличие выпота в брюшной полости по данным ультразвунографии органов брюшной и плевральных полостей, и с подозрением на острый аппендицит, в экстренном порядке ребенок был взят на оперативное вмешательство. Интраоперационно выявлены объемное образование брыжейки тонкой кишки с прорастанием стенки и просвет кишки, картина канцероматоза брюшины и большого сальника.

Проведены иммунофенотипическое и гистологическое исследования опухоли. В результате проведенного иммунофенотипирования (ИФТ) биоптата опухоли илеоцикального угла кишечника методом проточной цитометрии выявлено 40% трансформированных клеток, экспрессирующих маркеры В-клеточного звена лимфоцитов (CD19, CD58, CD22, CD10, CD20, сyt kappa), что позволило думать о зрелой клеточной лимфоме В4 острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Дополнительно проведенная пункция костного мозга (КМ) показала субтотальную инфильтрированность мноморфными анаплазированными лимфоидными клетками бластоидного вида (рис. 1).

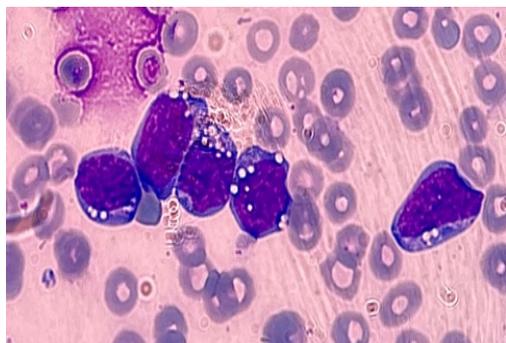


Рис. 1. Костный мозг увел.  $\times 1000$ . ОЛЛ. Бластные клетки среднего размера с округлыми ядрами, в некоторых клетках визуализируются 1-2 нуклеолы, отмечаются базофилия и вакуолизация цитоплазмы

Были выявлены редуцированные ростки эритроидного и мегакариоцитарного рядов. Цитохимия бластных клеток показала негативную реакцию на миелопероксидазу (МПО) (рис. 2).

Цитохимическая реакция на гликоген (реакция с Шифф-йодной кислотой или ШИК-реакция) в части бластных клеток в виде слабого диффузного окрашивания, реже носит мелкогранулярный характер (рис. 3); реакция на липиды с суданом черным Б (СЧБ) – отрицательная (рис. 4).

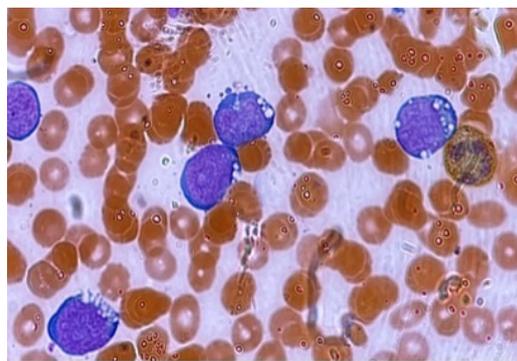


Рис. 2. Костный мозг увел.  $\times 1000$ . Отрицательная реакция на МПО в бластах и положительная в нейтрофиле. Миелоидный ряд резко сужен, лимфоидный – сохранен. Цитохимия бластных клеток: реакция на миелопероксидазу (МПО) – негативная

Представленные данные позволили выставить клинический диагноз острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ). Пациент был переведен из хирургического отделения в отделение онкогематологии РДКБ с изменением протокола лечебной тактики.

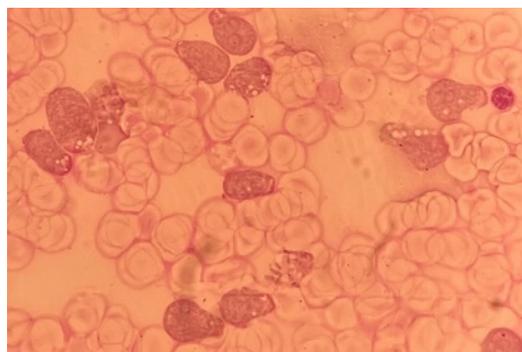


Рис. 3. Костный мозг увел.  $\times 1000$ . ШИК – реакция. В части бластных клеток реакция на гликоген в виде слабого диффузного окрашивания, реже мелкогранулярного характера

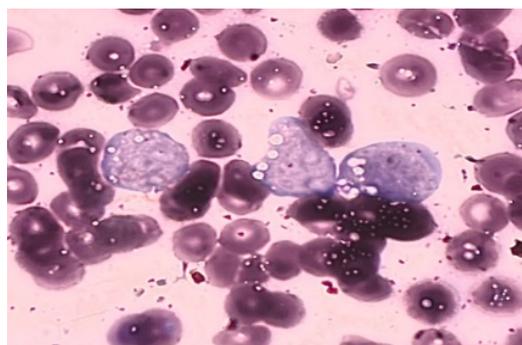


Рис. 4. Костный мозг увел.  $\times 1000$ . Отрицательная реакция с СЧБ в бластных клетках

### Заключение

Данное клиническое наблюдение и его анализ позволяют нам рассуждать о сложности диагностики гематологических заболеваний, нередко скрывающихся под «масками» различных болезней. Наличие глубоких знаний цитологии и цитохимии, доступность иммуно-цитоморфологического оборудования в стационаре и иммуногенетических лабораторий в регионе позволяют своевременно проводить дифференциально-диагностический

поиск, в том числе и при острых хирургических патологиях. К сожалению, диагностируемые случаи ОЛЛ, в том числе лимфома

Беркитта, чаще всего выявляются на поздних стадиях заболевания, что сказывается на результатах лечения и прогнозах.

**Сведения об авторах статьи:**

**Прокопьева Марина Викторовна** – врач клинической лабораторной диагностики отделения лабораторной диагностики ГБУЗ РДКБ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Кувыкина, 98. E-mail: marina\_garlik@mail.ru.

**Галимов Ильдар Искандарович** – к.м.н., доцент, зав. кафедрой детской хирургии с физической и медицинской реабилитацией детей с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Yahya, HA. Burkitt Lymphoma of the Appendix Presenting With Acute Appendicitis and Acute Kidney Injury: A Case Report and Review of Literature / HA Yahya, V Kumar, JT. Lam // Cureus. – 2022, Aug 25. – Vol. 14, No 8. – P. e28392. doi: 10.7759/cureus.28392.
2. Rochford, R. Reframing Burkitt lymphoma: virology not epidemiology defines clinical variants. / R. Rochford // Ann Lymphoma. – 2021, Sep. – Vol. 5. – P. 22. doi: 10.21037/aol-21-18.
3. Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Burkitt's Lymphoma. N Engl J Med. 2022, Sep 22. – Vol. 387, No 12. – P. 1111-1122. doi: 10.1056/NEJMra2025746. PMID: 36129999.
4. Ранемун, А.Р. Изучение инфекционного процесса при переходе в злокачественную форму // Исследования рака и клеточная терапия. – 2022. – Т. 6, №2. – С. 2640-1053.
5. An unusual association between Burkitt's lymphoma and a Carcinoid tumor in a Syrian boy: a rare case report / H Kherbek [et al.] // Ann Med Surg (Lond). – 2023, Apr 11. – Vol. 85, No 5. – P. 2198-2202. doi: 10.1097/MS9.0000000000000663.
6. Оптимизация диагностики и лечения лимфомы Беркитта у детей, подростков и молодых взрослых/ Т.Т. Валиев [и др.]// Клиническая онкогематология. – 2014. – Т7, №2. – С.175-183.

**REFERENCES**

1. Yahya HA, Kumar V, Lam JT. Burkitt Lymphoma of the Appendix Presenting With Acute Appendicitis and Acute Kidney Injury: A Case Report and Review of Literature. Cureus. 2022 Aug 25;14(8): e28392 (in Engl). doi: 10.7759/cureus.28392. PMID: 36171838; PMCID: PMC9508895.
2. Rochford R. Reframing Burkitt lymphoma: virology not epidemiology defines clinical variants. Ann Lymphoma. 2021 Sep; 5:22. (in Engl) doi: 10.21037/aol-21-18. Epub 2021 Sep 30. PMID: 34888589; PMCID: PMC8654190.
3. Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Burkitt's Lymphoma. N Engl J Med. 2022 Sep 22;387(12):1111-1122. (in Engl) doi: 10.1056/NEJMra2025746. PMID: 36129999.
4. Ranemun A.R. Study of the infectious process during the transition to a malignant form. Cancer Research and Cell Therapy. 2022; 6(2):2640-1053. (in Engl)
5. Herbek H, Hinawi M, Laika K, Hleibi U, Jaber K, Jaber R, Alshehabi Z. Unusual association between Burkitt's lymphoma and carcinoid tumor in a Syrian boy: report of a rare case. Ann Med Surg (London). 2023, April 11; 85(5):2198-2202. doi: 10.1097/MS9.0000000000000663.
6. Valiev T.T. et al. Optimizaciya diagnostiki i lecheniya limfomy Berkitta u detej, podrostkov i molodyh vzroslyh (Optimization of diagnosis and treatment of berkit lymphoma in children, adolescents and young people) Klinicheskaya onkogematologiya.2014;7(2):175-183.(In Russ).

УДК 617.7

© Коллектив авторов, 2023

Л.Б. Егорян<sup>1,3</sup>, Л.К. Мошетова<sup>1</sup>,  
О.Ю. Виноградова<sup>2,3,4</sup>, Д.И. Шихбабаева<sup>3</sup>, К.И. Туркина<sup>1,3</sup>  
**ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО  
МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА (ДЕБЮТ)**

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская академия непрерывного профессионального образования»  
Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет  
имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина», г. Москва

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии,  
онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва

Течение хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) может сопровождаться различными сосудистыми осложнениями и изменениями тканей и органов всего организма, в том числе и органа зрения.

**Цель.** Описан клинический случай первичного обращения пациента в офтальмологическую клинику с жалобами на снижение остроты зрения в дебюте хронического миелоидного лейкоза.

**Клинический случай.** Пациент 28 лет с жалобами на симптомы «тумана», снижение остроты зрения на левом глазу обратился в отделение неотложной помощи. При офтальмоскопии выявлены умеренно расширенные и извитые вены сетчатки, единичные разнокалиберные кровоизлияния в сетчатку по ходу сосудистых аркад, включая макулярную область на левом глазу. По данным клинического осмотра, по результатам анализов крови, морфологического и цитогенетического исследования трепанобиоптата костного мозга с выявлением Филадельфийской хромосомы в 96% клеток был верифицирован диагноз ХМЛ, хроническая фаза.

**Заключение.** Клинический дебют ХМЛ возможен с глазных проявлений, что указывает на необходимость гематологической настороженности при офтальмологическом обследовании. Согласованная работа гематологов и офтальмологов способствует не только своевременной диагностике, лечению пациентов с ХМЛ, но и оценке динамики и результатов проводимой системной и таргетной терапии.

**Ключевые слова:** офтальмологические проявления, ретинопатия, хронический миелоидный лейкоз.

L.B. Egoryan, L.K. Moshetova,  
O.J. Vinogradova, D.I. Shikhbabaeva, K.I. Turkina  
**OPHTHALMOLOGICAL MANIFESTATIONS OF CHRONIC  
MYELOID LEUKEMIA (ONSET)**

The course of chronic myeloid leukemia (CML) can be accompanied by various vascular complications and changes in tissues and organs of the entire body, including the organ of vision.

*Objective.* A clinical case of a patient's initial visit to an ophthalmological clinic with complaints of decreased visual acuity in the onset of chronic myeloid leukemia is described.

*Clinical case.* A 28-year-old patient with complaints of the appearance of «fog», decreased visual acuity in his left eye came to the emergency department. Ophthalmoscopy revealed moderately dilated and convoluted retinal veins, single variegated retinal hemorrhages along the course of vascular arcades, including the macular area on the left eye. According to the clinical examination, the results of a clinical blood test, morphological and cytogenetic examination of a bone marrow trepanobiopate with the detection of the Philadelphia chromosome in 96% of cells, the diagnosis of CML, chronic phase was verified.

*Conclusion.* Clinical onset of CML is possible with ocular manifestations, which indicates the need for hematological alertness during ophthalmological examination. The coordinated work of hematologists and ophthalmologists contributes not only to the timely diagnosis and treatment of patients with CML, but also to the assessment of the dynamics and results of systemic and targeted therapy.

**Key words:** ophthalmological manifestations, retinopathy, chronic myeloid leukemia.

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) относится к группе миелопролиферативных новообразований и характеризуется повышенной пролиферацией гранулоцитарных клеток, утрачивающих способность к дифференцировке вследствие специфической цитогенетической аномалии, известной как Филадельфийская хромосома, образующейся в результате взаимной транслокации t(9;22)(q34;q11) с образованием гена BCR-ABL. ХМЛ составляет 15-20% от всех пациентов с лейкозом взрослых. Частота поражения на уровне 1,9 случая на 100 000 человек в год, а медиана возраста пациентов составляет около 65 лет [1,2].

Поражение глаз при ХМЛ может быть результатом целого ряда событий, в том числе прямой инфильтрации неопластическими клетками тканей орбиты и глазного яблока, а также вследствие вторичных гематологических нарушений, таких как анемия, тромбоцитопения, повышенная вязкость крови или развитие оппортунистических инфекций [3-9].

Ниже представлен клинический случай первичного обращения пациента в офтальмологическую клинику с жалобами на снижение остроты зрения левого глаза. В результате комплексного обследования был выставлен диагноз ХМЛ и своевременно начат курс таргетной терапии.

**Клинический случай.** Пациент 28 лет обратился в отделение неотложной помощи с жалобами на симптомы «тумана», снижение остроты зрения в левом глазу. В анамнезе отсутствовали операции, травмы на глазах. Артериальное давление составляло 120/80 мм рт. ст., гликемический статус в пределах нормальных значений. Однако пациент отметил потерю веса до -25 кг, прогрессирующее нарастание слабости, появление ночной потливости и повышение температуры тела в вечерние часы.

При офтальмологическом осмотре острота зрения составила OD=1,0, OS=0,9 н/к. При биомикроскопии передние отделы обоих глаз без особенностей. Зрачковые рефлексы в норме. При проведении пневмотонометрии внутриглазное давление на обоих глазах составило 12 мм рт. ст. При осмотре глазного дна обоих глаз с расширенным зрачком выявлены умеренно расширенные и извитые вены сетчатки, единичные разнокалиберные кровоизлияния в сетчатку по ходу сосудистых аркад, включая макулярную область на левом глазу (рис. 1).

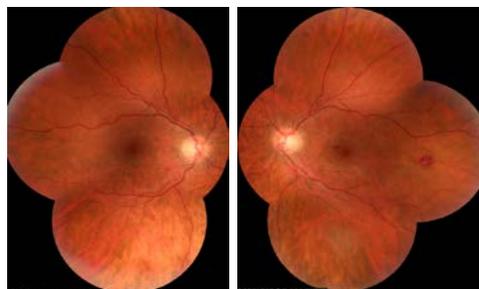


Рис.1. Фото глазного дна обоих глаз при первичном обращении пациента

По данным проведенной оптической когерентной томографии (ОКТ) макулярной области сетчатки выявлены гиперрефлективные очаги в наружной части сетчатки, соответствующие интратретинальным кровоизлияниям, без отека и признаков поражения хориоидеи в обоих глазах. По данным ОКТ-ангиографии наблюдалось значительное снижение перфузии в макулярной области сетчатки на левом глазу, расширение аваскулярной зоны (рис. 2). На правом глазу – без значимых изменений. Двустороннее одновременное поражение органа зрения, наряду с системными симптомами, послужило причиной для более широкого обследования пациента и дальнейшего клинического поиска.

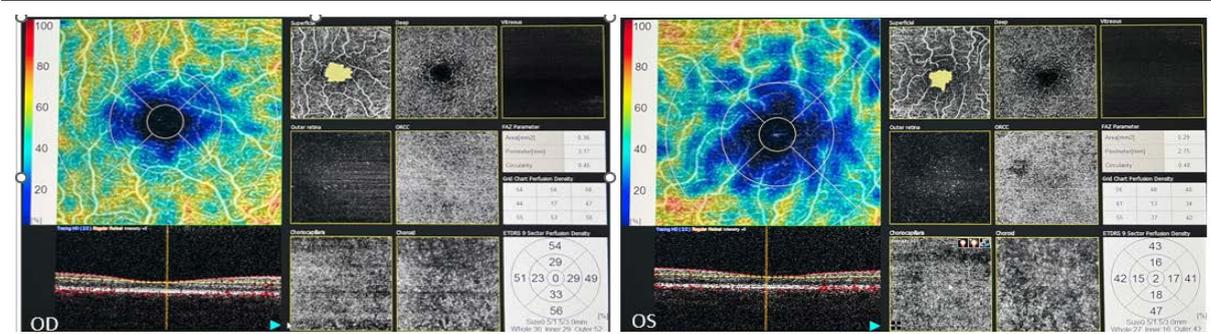


Рис. 2. ОКТ-ангиограмма сетчатки обоих глаз пациента при первичном обращении

Общий анализ крови показал резкое повышение количества лейкоцитов ( $358,95 \times 10^9/\text{л}$ ), лейкоцитарная формула: бластные клетки 4%, миелоциты 25%, метамиелоциты 3%, палочкоядерные нейтрофилы 11%, сегментоядерные нейтрофилы 21%, эозинофилы 10%, базофилы 19%, моноциты 4%, лимфоциты 3%, нормобласты 2%, низкий уровень гемоглобина (81,8 г/л), уровень тромбоцитов в пределах нормы ( $386,6 \times 10^9/\text{л}$ ) и несколько повышенное протромбиновое время (15,3 с). По данным биохимического анализа крови показатель мочевины составил 664 ммоль/л, ЛДГ – 1461 Ед/л, С-реактивного белка – 64 нг/мл. Уровень глюкозы натощак, липидный профиль и скорость оседания эритроцитов были в пределах нормы. При объективном клиническом осмотре выявлено массивное увеличение селезенки, которая пальпировалась ниже края реберной дуги., что было подтверждено данными ультразвукового исследования органов брюшной полости – селезенка занимала всю левую половину брюшной полости, верхним полюсом соприкасалась с левой долей печени, нижним уходила в малый таз, обычной эхогенности, однородной эхоструктуры. В печени и поджелудочной железе определялись диффузные изменения.

Клиническая картина наиболее соответствовала хроническому миелоидному лейкозу. При обследовании в костном мозге выявили преобладание бластных клеток, миелоцитарный сдвиг. При морфологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга

наблюдали мегакариоцитоз, гиперклеточность с преобладанием миелоидного ряда. Цитогенетическое исследование костного мозга выявило Филадельфийскую хромосому в 96% клеток, молекулярно-генетическое исследование периферической крови показало транслокацию  $t(9;22)(q34;q11)(\text{BCR}/\text{ABL}1)$ . Был верифицирован диагноз ХМЛ, хроническая фаза. Фоновая ретинопатия.

В период обследования были проведены терапия гидроксикарбамидом 50 мг/кг/сут (5000 мг) и инфузионная терапия сбалансированным физиологическим раствором NaCl в объеме 3000 мл/сут. После верификации диагноза пациенту назначена терапия – пероральный прием ингибиторов тирозинкиназ – Нилотиниб в стандартной дозировке 600 мг в сутки в непрерывном режиме. Одновременно с редукцией опухоли и достижением гематологического и цитогенетического ответа в процессе терапии наблюдалось улучшение офтальмологических показателей.

Через 6 месяцев после постановки диагноза при повторном осмотре у офтальмолога на фоне проводимой терапии отмечались острота зрения на обоих глазах 1,0 и рассасывание интравитреальных геморрагий. Калибр вен – без признаков венозного застоя. По данным ОКТ также определялись признаки рассасывания интравитреальных кровоизлияний. Согласно данным ОКТ-ангиографии выявлены тенденция к увеличению перфузии макулярной области сетчатки (рис. 3) и разрешенные ретинопатии.

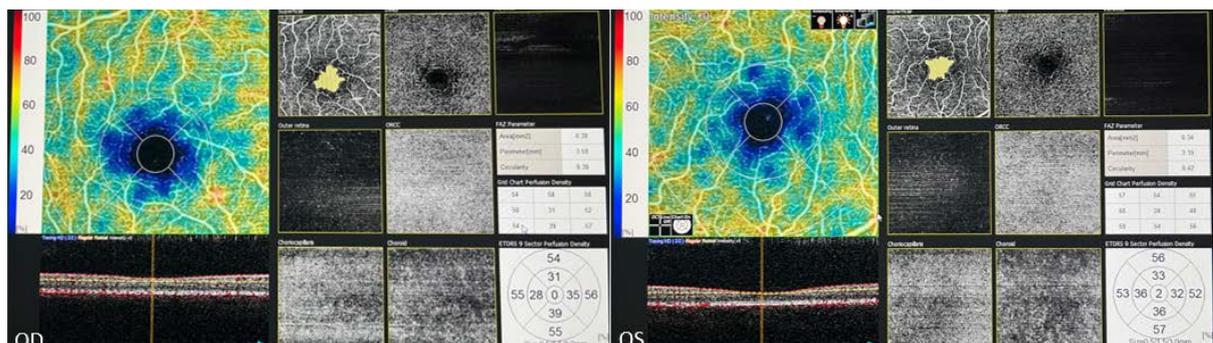


Рис. 3. ОКТ-ангиограмма обоих глаз пациента при повторном осмотре (через 6 месяцев на фоне лечения Нилотинибом)

На фоне проводимой терапии ингибиторами тирозинкиназ в общем анализе крови количество лейкоцитов нормализовано –  $5,38 \times 10^9/\text{л}$ , уровень гемоглобина составил – 149 г/л, эритроцитов –  $4,7 \times 10^9/\text{л}$ , уровень тромбоцитов –  $170 \times 10^9/\text{л}$ . По данным УЗИ селезенка уменьшилась, пациент продолжает лечение в рамках гематологического центра.

### Обсуждение

По данным литературы поражение глазного яблока наиболее часто встречается при острых лейкозах нежели при хронических формах [10,11]. Более того, опубликованы данные о том, что пациенты с офтальмологическими проявлениями ХМЛ имеют более низкую 5-летнюю выживаемость по сравнению с группой пациентов без офтальмологических проявлений, что подчеркивает важность своевременных обследования и терапии данной группы пациентов [12]. Пациенты могут предъявлять жалобы на снижение остроты зрения и появление метаморфозий [13]. Описан клинический случай с субъективной кратковременной потерей цветового зрения на обоих глазах с постепенным возвращением к исходному уровню слегка размытого, но полноценного цветового зрения в течение дня, что стало первичной причиной обращения в клинику пациента с недиагностированным диагнозом ХМЛ [14].

Развитие ретинопатии является редким угрожающим зрению проявлением ХМЛ, обусловленным лейкостазом в кровеносных сосудах сетчатки вследствие выраженного повышения количества лейкоцитов, застоя в микрососудистом русле и развития ишемии сетчатки. Признаки лейкоцитарной ретинопатии включают разнокалиберные кровоизлияния в сетчатку (интратретинальные, субретинальные или субгидалоидные), ватообразные очаги, дилатацию и извитость вен сетчатки, периферические микроаневризмы и неоваскуляризацию, кровоизлияния в стекловидное тело, а также специфические кровоизлияния – пятна Рота [15-18]. Пятна Рота, кровоизлияния в сетчатку с белым центром описываются как неспецифический признак, вызванный разрывом капилляров сетчатки с последующей агрегацией фибрина и тромбоцитов, и могут представлять собой скопление лейкозных клеток [3]. В исследовании Р. Дхасманы с соавт. при обследовании 102 пациентов с острым или хроническим миелоидным лейкозом

наиболее часто отмечаемыми находками в заднем отрезке были интратретинальные кровоизлияния (в 31,3% случаев), а также пятна Рота у 25,4% пациентов [19].

Ретинопатию, связанную с ХМЛ, можно ошибочно принять за проявление других гематологических заболеваний, которые имеют сходные проявления на глазном дне. При серповидно-клеточной, анемической ретинопатии или ретинопатии, ассоциированной с лимфомой офтальмологические признаки являются похожими, неспецифическими. Также необходимо учитывать, что интратретинальные кровоизлияния, микроаневризмы, неоваскуляризация могут являться проявлениями таких системных заболеваний, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, системная красная волчанка, множественная миелома, ВИЧ-инфекция и др. [20]. У описанного в данном клиническом случае пациента направление к гематологу было приоритетным ввиду аномальных результатов общего анализа крови.

Благодаря оперативному обследованию и постановке диагноза пациент смог получить соответствующее лечение на ранней стадии заболевания, прежде чем появились другие симптомы. В ходе терапии появилась положительная динамика, подтвержденная регрессией системных показателей и улучшением клинической картины на глазном дне, увеличением перфузии макулярной области сетчатки по данным ОКТ-ангиографии.

### Заключение

Зачастую диагноз ХМЛ устанавливается на поздних стадиях. Как правило, его обнаруживают при случайном исследовании гемограммы и лишь в 50% случаев вследствие предъявляемых больным жалоб. Данный клинический случай демонстрирует возможность клинического дебюта ХМЛ с глазных проявлений, что указывает на необходимость гематологической настороженности при офтальмологическом обследовании. Современные новейшие неинвазивные офтальмологические методы исследования позволяют оценить изменения и динамику показателей на уровне микрососудистого русла сетчатки. Согласованная работа гематологов и офтальмологов способствует не только своевременной диагностике и лечению пациентов с ХМЛ, но и оценке динамики и результатов проводимой системной и таргетной терапий.

### Сведения об авторах статьи:

Егорян Лидия Борисовна – аспирант кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, врач-офтальмолог МГОЦ ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина. Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1. Тел./факс: 8(495) 680-05-99. E-mail: legoryan@yandex.ru.

**Мошетова Лариса Константиновна** – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой офтальмологии, президент ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1. Тел./факс: 8(495)680-05-99. E-mail: moshetovalk@yandex.ru.

**Виноградова Ольга Юрьевна** – д.м.н., профессор кафедры гематологии, онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, врач-гематолог, руководитель МГЦ ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина. Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 5. Тел./факс: 8(499)490-03-03. E-mail: olgavinz@mail.ru.

**Шихбабаева Джарият Исмаиловна** – к.м.н., врач-гематолог МГЦ ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина. Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 5. Тел./факс: 8(499)490-03-03. E-mail: d.shikhbabaeva@yandex.ru.

**Туркина Ксения Ивановна** – к.м.н., доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, врач-офтальмолог МГОЦ ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина. Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1. Тел./факс: 8 (495) 680-05-99. E-mail: kseniyait@mail.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations) [Electronic resource ] / N. Howlader [et al.] // National Cancer Institute. Bethesda, MD. URL: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2009\\_pops09](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09). (accessed July 8, 2020).
2. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs / D.E. Rollison [et al.] // *Blood*. – 2008. – Vol. 112, N 1. – P. 45-52.
3. Rosenthal, AR. Ocular manifestations of leukemia, a review / AR. Rosenthal // *Ophthalmology*. – 1983. – Vol. 90, N 8. – P. 899-905.
4. Young, J.M. Extramedullary retinal involvement in chronic myeloid leukemia / J.M. Young, D. Jusufbegovic // *Ophthalmol Retina*. – 2019. – Vol. 3, N 2. – P. 132.
5. Cuttler, N. Extramedullary Hematopoiesis of the Conjunctiva Presenting as Active Systemic Disease in a Patient with Myelofibrosis / N. Cuttler, D. Heidemann, C. Cendrowski, A.-R. Armin, R. Folberg, // *Cornea*. – 2014. – Vol. 33, N 12. – P. 1352-1354. doi:10.1097/ICO.0000000000000274
6. Michiels, J.J. Atypical Transient Ischemic Attacks in Thrombocytopenia of Various Myeloproliferative Disorders / J.J. Michiels, P.J. van Genderen, P.H. Jansen, P.J. Koudstaal // *Leuk. Lymphoma*. – 1996. – Vol. 22. – P. 65-70. doi:10.3109/10428199609074362.
7. Leukostasis retinopathy with leukemic infiltrates as onset manifestation of chronic myeloid leukemia: a case report / G. Vicini [et al.] // *Eur J Ophthalmol*. – 2021. – Vol. 31, N 5. – P. 116-121. doi: <https://doi.org/10.1177/1120672120930679>
8. Subfoveal Choroidal Thickness Is Associated with Blood Hematocrit Level / G. Pekel [et al.] // *Ophthalmologica*. – 2015. – Vol. 234, N 1. – P. 55-59. doi: <https://doi.org/10.1159/000433449>.
9. Is it always cancer? A curious case of benign intracranial hypertension in chronic myeloid leukemia / PV Sharma [et al.] // *Intractable Rare Dis Res*. – 2018. – Vol. 7, N 3. – P. 182-184. doi: <https://doi.org/10.5582/irdr.2018.01045>
10. Jacob, Koshy. Ophthalmic manifestations of acute and chronic leukemias presenting to a tertiary care center in India Indian / Koshy Jacob, M Joseph John, Satish Thomas // *J Ophthalmol*. – 2015. – Vol. 63, N 8. – P. 659-64. doi: 10.4103/0301-4738.169789.
11. Savya, Soman. Ocular Manifestations in Leukemias and Their Correlation with Hematologic Parameters at a Tertiary Care Setting in South India / Soman Savya, Nirupama Kasturi // *Ophthalmol Retina*. – 2018. – Vol. 2, N 1. – P. 17-23. doi: 10.1016/j.oret.2017.05.009.
12. Leukostasis retinopathy: an uncommon visual threatening complication of chronic myeloid leukemia with severe hyperleukocytosis—A case report and review of the literature / B. Chen, X. Yan, X. Zhang, [et al.] // *Indian J Ophthalmol*. – 2018. – Vol. 66, N 12. – P. 1871-1874.
13. Huang, PK. Visual disturbance as the first symptom of chronic myeloid leukemia / P.K. Huang, S. Sanjay // *Middle East Afr J Ophthalmol*. – 2011. – Vol. 18, N 4. – P. 336-338.
14. Solin, Saleh. Subjective intermittent colour vision loss as the initial presentation of chronic myeloid leukemia / Saleh Solin, Esmail Kaisra, Albreiki Danah // *American Journal of Ophthalmology Case Reports*. – 2020. – Vol. 19. – P. 100817 doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100817.
15. Юнусова, Э.М. Оценка частоты глазных изменений и качества жизни пациентов при хронических миелолипролиферативных заболеваниях / Э.М. Юнусова, Т.П. Мухамедеев, Б.А. Бакиров // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. – 2022. – № 3. – С. 86-90.
16. Юнусова, Э.М. Офтальмологические проявления хронических миелолипролиферативных заболеваний / Э.М. Юнусова, Б.А. Бакиров, Т.П. Мухамедеев // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2021. – Т. 16. – № 5. – С. 52-56.
17. Leucapheresis for management of retinopathy in chronic myeloid leukaemia / M. Mohamed [et al.] // *BMJ Case Rep* 2015. – 2015. – P. bcr2015212889.
18. Leukostasis retinopathy with leukemic infiltrates as onset manifestation of chronic myeloid leukemia: a case report / G. Vicini [et al.] // *Eur J Ophthalmol*. – 2021. – Vol. 31, N 5. – P. 116-121. doi: <https://doi.org/10.1177/1120672120930679>
19. Dhasmana, R. Ocular manifestations in leukemia and myeloproliferative disorders and their association with hematologic parameters / R. Dhasmana, A. Prakash, N. Gupta, SK.Verma // *Ann Afr Med*. – 2016. – Vol. 15, N 3. – P. 97-103.
20. Leucapheresis for management of retinopathy in chronic myeloid leukaemia / M. Mohamed, C. Oakley, F. McEwen [et al.] // *BMJ Case Rep* 2015. – 2015. – P. bcr2015212889.

## REFERENCES

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, [et al.] SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations). [Electronic resource] In: Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1975-2017. URL: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2009\\_pops09](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09). (accessed July 8, 2020). (in Engl)
2. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, [et al.] Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008;112(1):45-52. (in Engl)
3. Rosenthal AR. Ocular manifestations of leukemia, a review. *Ophthalmology*. 1983;90(8):899-905(in Engl)
4. Young J.M., Jusufbegovic D. Extramedullary retinal involvement in chronic myeloid leukemia. *Ophthalmol Retina* 2019; 3(2): 132. (in Engl)
5. Cuttler N., Heidemann D., Cendrowski C., Armin A.-R., Folberg R. Extramedullary Hematopoiesis of the Conjunctiva Presenting as Active Systemic Disease in a Patient with Myelofibrosis. *Cornea* 2014, 33 (12),1352-1354. (in Engl) doi:10.1097/ICO.0000000000000274
6. Michiels J.J., van Genderen P.J., Jansen P.H., Koudstaal P.J. Atypical Transient Ischemic Attacks in Thrombocytopenia of Various Myeloproliferative Disorders. *Leuk. Lymphoma* 1996, 22, 65-70. (in Engl) doi:10.3109/10428199609074362.
7. Vicini G, Nicolosi C, Malandrino D, Tozzetti C. [et al.]. Leukostasis retinopathy with leukemic infiltrates as onset manifestation of chronic myeloid leukemia: a case report. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(5):NP116-NP121. (in Engl) doi: <https://doi.org/10.1177/1120672120930679>
8. Pekel G, Doğu MH, Keskin A. [et al.] Subfoveal Choroidal Thickness Is Associated with Blood Hematocrit Level. *Ophthalmologica*. 2015;234(1):55-59. (in Engl) doi: <https://doi.org/10.1159/000433449>.
9. Sharma PV, Ilyas O, Jobanputra Y. [et al.] Is it always cancer? A curious case of benign intracranial hypertension in chronic myeloid leukemia. *Intractable Rare Dis Res*. 2018;7(3):182-184. (in Engl) doi: <https://doi.org/10.5582/irdr.2018.01045>

10. Jacob Koshy, M Joseph John, Satish Thomas. Ophthalmic manifestations of acute and chronic leukemias presenting to a tertiary care center in India *Indian J Ophthalmol*. 2015 Aug;63(8):659-64. (in Engl) doi: 10.4103/0301-4738.169789.
11. Savya Soman, Nirupama Kasturi. Ocular Manifestations in Leukemias and Their Correlation with Hematologic Parameters at a Tertiary Care Setting in South India *Ophthalmol Retina*. 2018 Jan;2(1):17-23. (in Engl) doi: 10.1016/j.oret.2017.05.009.
12. Chen B, Yan X, Zhang X. [et al.] Leukostasis retinopathy: an uncommon visual threatening complication of chronic myeloid leukemia with severe hyperleukocytosis—A case report and review of the literature. *Indian J Ophthalmol* 2018; 66(12): 1871–1874. (in Engl)
13. Huang PK, Sanjay S. Visual disturbance as the first symptom of chronic myeloid leukemia. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2011;18(4):336–338. (in Engl)
14. Solin Saleh, Kaisra Esmail, Danah Albreiki. Subjective intermittent colour vision loss as the initial presentation of chronic myeloid leukemia *American Journal of Ophthalmology Case Reports* Volume 19, September 2020, 100817 (in Engl) doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100817.
15. Yunusova E.M., Mukhamadeev T.R., Bakirov B.A. Assessment of ocular manifestation frequency and quality of life in chronic myeloproliferative disorders. *Bulletin of RSMU* 2022;(3):86-90 (In Russ). doi:10.24075/vrgmu.2022.027
16. Yunusova EM, Bakirov BA, Mukhamadeev TR. Ophthalmic manifestations of chronic myeloproliferative diseases. *Bashkortostan Medical Journal*. 2021;16(5):52–56. (In Russ.)
17. Mohamed M, Oakley C, McEwen F, [et al.] Leucapheresis for management of retinopathy in chronic myeloid leukaemia. *BMJ Case Rep* 2015; 2015: bcr2015212889. (in Engl)
18. Vicini G, Nicolosi C, Malandrino D, Tozzetti, et al. (2020). Leukostasis retinopathy with leukemic infiltrates as onset manifestation of chronic myeloid leukemia: a case report. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(5):NP116–NP121. (in Engl) doi: <https://doi.org/10.1177/1120672120930679>
19. Dhasmana R, Prakash A, Gupta N, Verma SK. Ocular manifestations in leukemia and myeloproliferative disorders and their association with hematologic parameters. *Ann Afr Med*. 2016;15(3):97–103. (in Engl)
20. Mohamed M, Oakley C, McEwen F. [et al.] Leucapheresis for management of retinopathy in chronic myeloid leukaemia. *BMJ Case Rep* 2015; 2015: bcr2015212889. (in Engl)

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.714-089.874-089.843  
© Коллектив авторов, 2023

Т.И. Биккузин, Б.Ш. Миначов, О.Р. Шангина, А.Р. Билялов,  
С.С. Чугунов, К.В. Данилко, И.Ш. Ахатов, В.Н. Павлов  
**ПРИМЕНЕНИЕ ЧЕРЕПНЫХ КОСТНЫХ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТОВ  
В СРАВНЕНИИ С АЛЬТЕРНАТИВНЫМИ МАТЕРИАЛАМИ**  
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Уфа*

Подбор трансплантата для хирургического лечения пациентов с дефектами черепа по-прежнему остается важным направлением в нейрохирургии и челюстно-лицевой хирургии. Многие патологии тканей головы, связанные с выраженным отеком головного мозга, инфекцией раны головы или декомпрессивной трепанацией, требуют удаления участков черепной кости. Хирургически не прикрытые дефекты могут стать причиной неврологических и физиологических нарушений. Восстановление целостности черепа является важной частью реабилитации пациентов с позиции медицинской, трудовой и социальной реабилитации.

В качестве перспективного материала для восстановления костей черепа традиционно используются костные аллотрансплантаты, которые являются незаменимым инструментом в ортопедии и реконструктивной хирургии, они способны восстанавливать функциональность и качество жизни пациентов, страдающих от потери костной массы из-за травм, болезней или врожденных деформаций.

В нашей обзорной статье мы рассматриваем мировой клинический опыт применения костных аллотрансплантатов для черепных операций и новые тенденции их изготовления. Последние достижения в данном направлении меняют картину хирургии костных аллотрансплантатов, делая ее более жизнеспособной и эффективной для нуждающихся пациентов.

**Ключевые слова:** костные аллотрансплантаты, краниопластика, трансплантология, нейрохирургия.

T.I. Bikkuzin, B.S. Minasov, O.R. Shangina, A.R. Bilyalov,  
S.S. Chugunov, K.V. Danilko, I.Sh. Akhatov, V.N. Pavlov  
**USE OF CRANIAL BONE ALLOGRAFTS IN COMPARISON  
WITH ALTERNATIVE MATERIALS**

Selecting a graft for the surgical treatment of patients with cranial defects continues to remain an important issue in neurosurgery and maxillofacial surgery. Many pathologies of head tissue associated with severe cerebral edema, head wound infection, or decompressive craniotomy require removal of sections of the cranial bone. Defects that are not surgically covered can cause neurological and physiological disorders. Restoring the integrity of the skull is an important part of the rehabilitation of patients from the standpoint of medical, labor, and social rehabilitation.

Bone allografts have traditionally been used as a promising material for restoring cranial bones. They have become an indispensable tool in orthopedics and reconstructive surgery, capable of restoring functionality and quality of life of patients suffering from bone loss due to injury, disease, or congenital deformities.

In our review article, we examine global clinical experience in the use of bone allografts for cranial operations and new trends in their manufacturing. Recent advances in bone allograft manufacture are making a difference in bone allograft surgery, making it a more viable and effective option for patients in need.

**Key words:** bone allografts, cranioplasty, transplantology, neurosurgery.

Цель данного обзора литературы – исследовать существующие литературные источники и определить особенности изготовления и перспективы применения костных аллотрансплантатов в трансплатологических операциях на черепе.

Лечение пациентов с дефектами черепа является актуальной проблемой современной хирургии. За последние годы наблюдается увеличение случаев черепно-мозговых травм тяжелой степени. Растет количество операций, связанных с опухолями и заболеваниями кровеносных сосудов головного мозга, которые могут сопровождаться образованием костных дефектов после удаления участков костей черепа [2,3,7].

Наличие дефекта черепа приводит к серьезным эстетическим, психологическим и функциональным нарушениям [3,7]. Посттре-

панационный синдром после хирургического вмешательства, известный как «болезнь трепанированных», может сопровождаться: нарушением кровообращения и циркуляции спинномозговой жидкости; выпячиванием через дефект содержимого черепа при наклоне головы или физической активности; локальной или диффузной головной болью, которая усиливается при изменении атмосферного давления, температуры окружающей среды, а также при кашле или чихании [3]. В 20-28% случаев в послеоперационном периоде у пациентов наблюдаются эпилептические припадки, в 40-45% случаев – эпилептическая готовность, патогенез которых принято связывать с образованием оболочечно-мозговых рубцов [6].

Костные структуры черепа по сравнению с другими участками скелета человека

регенерируют крайне слабо. Из-за низкого уровня постнатального остеогенеза и особенности строения черепа островок дефекта обычно заполняется соединительнотканым рубцом, который в последующем срастается с твердой мозговой оболочкой, надкостницей и кожей головы [6].

Как отмечает Р.Т. Нигматуллин с соавторами: «Идеальный костно-пластический материал должен выполнять не только заместительную функцию, но и постепенно интегрироваться в окружающую костную ткань, поддерживать физиологический уровень остеобластической и остеокластической активности» [4], что формирует вектор развития трансплатологии от заместительной тактики к тактике полной регенерации костного дефекта. Можно сформировать следующие требования к пластическим и реконструктивным биоматериалам: биосовместимость, устойчивость к механическим нагрузкам, биоинтеграция с тканями реципиента, возможность интраоперационной корректировки формы трансплантата, возможность предоперационной стерилизации трансплантата, совместимость с клиническими методами диагностики головы, приемлемая стоимость [3,6,16].

Традиционно для краниопластики используют четыре типа биоматериалов: ауто-трансплантат, аллотрансплантат, ксенотрансплантат и аллопластические материалы [3,6,9].

Аутокость / ауто-трансплантат является наиболее предпочтительным материалом для покрытия дефекта кости, но ограничен в объеме и механической прочности. Источниками забора трансплантата могут быть участки подвздошной кости и ребер пациента [1,2]. В некоторых случаях после декомпрессивных трепанаций фрагмент черепа сохраняют для будущих нужд под апоневрозом черепа пациента, в передней брюшной стенке или под кожей бедра пациента. Однако существует риск аутоиммунной резорбции фрагмента кости вследствие его длительного хранения (более 4 месяцев) в тканях пациента, что затрудняет полноценное покрытие дефекта черепа на момент применения фрагмента [3]. Кроме того, могут возникать послеоперационные осложнения вследствие неблагоприятного воздействия на донорскую область, образование локализованных гематом и проблемы, связанные с моделированием имплантированной кости. Аутологичные костные трансплантаты повсеместно считаются предпочтительным вариантом у педиатрических пациентов ввиду их интеграции с растущим черепом. Фактически

костные трансплантаты имеют следующие преимущества: генетически идентичны и менее восприимчивы к инфекциям; сохраняют белковый матрикс, в котором остаются связанными костные минералы, редко приводят к поздним осложнениям [9,13,14].

В современной медицине костные ксенотрансплантаты не получили широкого распространения. Это можно связать с этическими проблемами и низкими характеристиками материала по сравнению с альтернативными видами биоматериалов. К недостаткам ксенотрансплантатов можно отнести: низкую биосовместимость, сложности изготовления материала, недостаточную прочность, иная анатомия костей животных [9,24].

За последние десятилетия, ввиду появления новых материалов и способов их обработки, в трансплатологии большое распространение получили аллопластические материалы органической и неорганической природы. Современные изготовители черепных биоимплантов предлагают изделия из метилметакрилата, гидроксиапатита или металла [3,12]. В прошлом в качестве основы для имплантов также использовались: золото, целлулоид, алюминий, платина, серебро, виталлий, тантал и полиэтилен [3,24].

Следующей по популярности группой костных биоматериалов являются аллотрансплантаты, также называемые аллогraftами или гомогенными трансплантатами.

Согласно наиболее раним публикациям J.A. Sicard и C. Dambrin (1917 год) представлено использование черепной кости трупа человека для краниопластики. Резецированную кость обрабатывали карбонатом натрия, ксилолом, спиртом и эфиром, затем подвергали термической стерилизации, в результате чего толщина кости уменьшалась вдвое (оставалась только внешняя пластинка), а затем перфорировали для использования [22]. В последующем ученые предложили другие методы обработки, консервации и стерилизации, что удлинит сроки хранения трансплантатов и повысило качество лечения пациентов.

Костные аллотрансплантаты имеют свойство остеокондуктивности и в менее выраженной степени свойство остеоиндуктивности. Обработка гамма-лучами, формалином или замораживанием костных фрагментов значительно снижает послеоперационные инфекции и иммунологическое отторжение. Исходя из способа обработки выделяют следующие типы костных аллотрансплантатов: замороженная кость, коллагенсодержащая кость (Tutogen®, Endobon®, Orthoss®, Isobone® и др), формализирован-

ная кость, лиофилизированная кость и декальцинированная кость [4]. Сегодня аллогенную кость обычно консервируют путем замораживания и хранения в течение 5 лет при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  или сушки вымораживанием. Оба эти метода эффективно удаляют воду и живые клетки, что снизит антигенность и реакции отторжения костного трансплантата [10].

На основании результатов исследований нескольких групп ученых было доказано, что минеральные соли кости снижают её остеиндуктивные свойства [15,19]. Деминерализованную кость, полученную посредством обработки слабым раствором кислот, формируют в виде пасты или сплошных перфорированных трансплантатов. Такой трансплантат восстанавливает кость путем эндохондральной оссификации без какой-либо резорбции благодаря содержанию в нем костных морфогенетических протеинов. Доказано, что при использовании деминерализованного субстрата восстановление проходит лучше в сравнении с применением аутокости [9,15,19].

Аллотрансплантаты успешно зарекомендовали себя в ряде случаев хирургического лечения больных с дефектами костей черепа, что отображено в ряде научных публикаций.

Так, в клиническом исследовании Д.А. Щербакова и соавт. были использованы костнохрящевые аллотрансплантаты (изготовитель «Alloplant», г. Уфа, Россия) в операциях 91 пациента с патологиями верхнечелюстного синуса. Через полгода постоперационного периода рыхлая васкуляризированная волокнистая соединительная ткань на месте бывшего дефекта успешно заместила ретикулофиброзную костную ткань. Подобный темп биодеградации трансплантата, как отмечалось авторами, соответствовал скорости репаративного костеобразования [8].

К.Е. Salyer et al. прооперировали 72 пациента, которым имплантировались деминерализованные перфорированные аллогенные костные имплантаты (изготовитель «Pacific Coast Tissue Bank», Лос-Анджелес, США). В 66 случаях операция и послеоперационный период прошли без осложнений, у 6 пациентов осложнения ограничивались задержкой заживления ран [21].

А.Н. Rabaney et al. представили новую технику реконструкции черепа после ретросигмовидной краниэктомии с использованием деминерализованного костного матрикса. Данные ученые пришли к выводу, что с помощью деминерализованного костного матрикса можно увеличить дефекты задней ямки. Более того, его

использование привело к снижению частоты послеоперационных головных болей, улучшению косметических результатов. Этот матрикс представляет собой простой и эффективный вариант краниопластики для хирургии основания черепа [18].

Костные аллотрансплантаты часто используются в детской нейрохирургии ввиду недостатков альтернативных материалов (например, травмоопасность забора обширных фрагментов аутокости, «возрастная инертность» синтетических имплантов и др.).

Команда врачей во главе с J. Fu Katherine успешно провела 11 краниопластик с использованием покровного цельного аллогraftа у детей. Авторами отмечаются высокая биосовместимость аллогенных трансплантатов и хороший эффект операций [13]. Похожие операции провели нейрохирурги Т. Wu, Robin и R.M. Menard, которые использовали аллогенный костный матрикс, фиксированный к черепу рассасывающейся пластиной SonicWeld (KLS Martin, Германия) троим пациентам с врожденными дефектами черепа. В результате, несмотря на возникшую необходимость повторной операции в единственном случае, трансплантаты прижились без каких-либо осложнений [20]. О двух других случаях краниопластики у годовалых младенцев сообщают G. Canzi et al.: обширные дефекты черепа ( $70\text{ см}^2$  и  $50\text{ см}^2$ ) был успешно покрыт гомологичным костным трансплантатом с хорошим результатом в течение 4 лет послеоперационного наблюдения [11].

Т.М. Chen с соавт. оценивали эффективность аллогенного перфорированного деминерализованного костного матрикса с аутогенной костной пастой в лечении полнослойных дефектов черепа у 10 пациентов в течение года. Дефекты черепа возникли в результате травмы у 9 пациентов и удаления опухоли черепа у 1 пациента. Трехмерное компьютерное томографическое сканирование, проведенное через 2 года после имплантации, показало, что аллогенный перфорированный деминерализованный костный матрикс обеспечивает каркас для формирования новой кости с замечательным остеиндуктивным потенциалом для формирования нативной кости. Аутогенная костная паста смогла заполнить контурные неровности и пробелы реконструированного черепа [12].

Команда врачей во главе с V. Vanaclócha в период 1990-1995 гг. успешно провела 20 краниопластик с использованием аллогенных замороженных костных трансплантатов. Возраст пациентов колебался от 23 до 63 лет. Размер краниэктомии колебался от  $65$  до  $150\text{ см}^2$ . Период наблюдения в среднем составил 41 ме-

сяц. В постоперационном периоде обзорные рентгеновские исследования черепа показали прогрессивное ремоделирование трансплантатов. Частичная резорбция наблюдалась у двух пациентов (10%), потеря толщины – у 3-х (15%), но без изменений контура. Биопсии были взяты в 3-х (15%) случаях при повторной хирургической процедуре. Области резорбтивной активности остеокластов, смешанные с другими участками кости остеобластами, показали замещение новой костью [23].

### Заключение

Костные аллотрансплантаты при черепных реконструктивных операциях открывают новые возможности в современной медицине. Основными преимуществами применения аллотрансплантатов являются: биологическая совместимость, анатомическая точность, хорошая механическая прочность, способность

к остеоинтеграции для восстановления функций черепа (защита мозга, поддержание формы лица и обеспечение оптимальной эстетики). Однако следует учитывать потенциальные ограничения при использовании костных аллотрансплантатов, такие как возможность инфекции, юридическая сложность в получении трупной кости, отторжение пересаженной кости, необходимость дополнительной хирургической процедуры для извлечения донорской кости и возможность деформации трансплантата со временем. Продолжающиеся исследования направлены на решение этих проблем и повышение успеха в безопасном проведении процедур аллотрансплантации.

*Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда по гранту № 23-15-20042.*

### Сведения об авторах статьи:

**Биккузин Тимур Ильдусович** – PhD, доцент, старший научный сотрудник Лаборатории клеточных культур ИФМ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timur@bikkuzin.ru.

**Минасов Булат Шамильевич** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: bshminasov@bashgmu.ru.

**Шангина Ольга Ратмировна** – д.б.н., профессор, зав. лабораторией консервации тканей с тканевым банком ВЦГПХ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: alloolga@mail.ru.

**Билялов Азат Ринатович** – к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Azat.bilyalov@gmail.com.

**Чугунов Святослав Сергеевич** – PhD, старший научный сотрудник Лаборатории аддитивных технологий ИФМ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: svyatoslav.chugunov@gmail.com.

**Данилко Ксения Владимировна** – к.б.н., заведующая Лаборатории клеточных культур ИФМ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: kse-danilko@yandex.ru.

**Ахатов Искандер Шаукатович** – д.ф.-м.н., проректор по научной и международной деятельности ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: iakhatov@bashgmu.ru.

**Павлов Валентин Николаевич** – академик РАН, профессор, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pavlov@bashgmu.ru.

### ЛИТЕРАТУРА

- Белимготов, Б.Х. Аутокраниопластика при черепно-мозговой травме и заболеваниях костей свода черепа / Б. Х. Белимготов, А. М. Чочаева, И. Ч. Хуссергенова // III Съезд нейрохирургов России: тез. докл. – СПб., 2002. – С. 632-633.
- Бельченко, В.А. Реконструкция и эндопротезирование краев и стенок глазниц, костей свода черепа, верхней и средней зон лица / В. А. Бельченко // III Съезд нейрохирургов России: тез. докл. – СПб., 2002. – С. 634.
- Кубраков, К.М. Реконструктивная аллопластика дефектов костей черепа титановыми имплантатами / К.М. Кубраков, И.Ю. Карпук, А.Ю. Федюкович // Новости хирургии. – 2011. – №1. – С. 72-77.
- Нигматуллин, Р.Т. Некоторые аспекты клинического применения костных и хрящевых аллотрансплантатов / Р.Т. Нигматуллин, Д.А. Щербаков, Л.М. Мусина, А.А. Ткачев // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – №4. – С. 78-83.
- Ступак, В.В. Современные материалы, используемые для закрытия дефектов костей черепа / В.В. Ступак [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – Т. 1, № 4. – С. 121-124.
- Практическая нейрохирургия: руководство для врачей / Б.В. Гайдар [и др.]. – СПб.: Гиппократ, 2002. – 648 с.
- Щемелев, А.В. Реконструктивная хирургия дефектов черепа [Электронный ресурс] / А.В. Щемелев. – 2009. – URL: content/konspekt\_vracha/4055.html. (дата доступа: 12.11.2023).
- Щербаков, Д.А. Восстановление переднелатеральной стенки верхнечелюстного синуса аллогенными биоматериалами / Д.А. Щербаков, А.И. Лебедева, А.И. Каримова // Гены и Клетки. – 2014. – №2. – С. 104-109.
- Alkhaibary, A. Cranioplasty: A Comprehensive Review of the History, Materials, Surgical Aspects, and Complications / A. Alkhaibary, A. Alharbi, N. Alnefaie, A. Aloraidi, S. Khairy // World Neurosurg. – 2020. – Vol.139. – P.445-452.
- Brevi, V.C. Cranioplasty for repair of a large bone defect with autologous and homologous bone in children / V.C. Brevi, A.S. Magri, L. Toma, E. J. Sesenna // Pediatr Surg. – 2010. – Vol. 45, №4. – P.17-20.
- Canzi, G. Homologous Banked Bone Grafts for the Reconstruction of Large Cranial Defects in Pediatric Patients / G. Canzi, G. Talamonti, F. Mazzoleni, A. Bozzetti, D. Sozzi // J Craniofac Surg. – 2018. – Vol.29, №8 – P. 2038-2042.
- Chen, T.M. Cranioplasty using allogeneic perforated demineralized bone matrix with autogenous bone paste / T.M. Chen, H.J.Wang // Ann Plast Surg. – 2002. – Vol.49, №3. – P.272-2777.
- Fu, K.J. An Outcomes Comparison Between Autologous and Alloplastic Cranioplasty in the Pediatric Population / K.J. Fu, R.M.Barr, M.L. Kerr, M.N. Shah, S.A. Fletcher, D.I. Sandberg // J Craniofac Surg. – 2016. – №27(3). – P.593-597.
- Joffe, J. A prospective study of computer-aided design and manufacture of titanium plate for cranioplasty and its clinical outcome / Joffe J., Harris M., Kahugu F., Nicoll S., Linney A., Richards R. // Br. J. Neurosurg. – 1999. – N 13 (6). – P. 576-580.
- Josan, V.A. Cranioplasty in children / V.A. Josan, S. Sgouros, A.R. Walsh // Childs Nerv Syst. – 2005. – N 21. – P. 200-204.
- Moreira-Gonzalez, A. Clinical outcome in cranioplasty: critical review in long-term follow-up / A. Moreira-Gonzalez, I.T. Jackson, T. Miyawaki // J Craniofac Surg. – 2003. – N 14-P. 144-153.
- Miyake, H. A new technique for cranioplasty with L-shaped titanium plates and combination ceramic implants composed of hydroxyapatite and tricalcium phosphate (Ceratile) / H. Miyake, T. Ohta, H. Tanaka // J. Neurosurgery. – 2000. – N 46. – P. 414-418.

18. Pabaney, A.H. Novel technique for cranial reconstruction following retrosigmoid craniectomy using demineralized bone matrix / A.H. Pabaney, K.A. Reinard, K. Asmaro // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2015. – N136. – P. 66-70.
19. Reddi A.N. Biochemical sequences in the transformation of normal fibroblasts in adolescent rats / A.N. Reddi, C. B. Huggens // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 1972. – Vol. 69. – P. 1601.
20. Robin, T. Wu., Persistent Cranial Defects After Endoscopic Sagittal Synostosis Surgery / T.Wu. Robin, R.M. Menard // *J Craniofac Surg.* – 2023. – №34(1). – P.368-373.
21. Salyer, K.E. Demineralized perforated bone implants in craniofacial surgery / K.E. Salyer, E. Gendler, J.L, Menendez // *J Craniofac Surg.* – 1992. – N3. – P. 55-62.
22. Sicard, I.A. Cranial plastics using sterilized human cranial bone / I.A. Sicard, C. Dambrin // *Presse Med.* – 1917. – P.60.
23. Vanaclocha, V. Use of frozen cranial vault bone allografts in the repair of extensive cranial bone defects / V. Vanaclocha, A. Bazan, N. Saiz-Sapena, V. Paloma, M. Idoate // *Acta Neurochir (Wien).* – 1997. – N 139(7). – P.653-660.
24. Vijfeijken, S.E.C.M. Autologous Bone Is Inferior to Alloplastic Cranioplasties: Safety of Autograft and Allograft Materials for Cranioplasties, a Systematic Review / S. E.C.M. Vijfeijken, T.J.A.G. Mu' nker, R. Spijker, L.H.E. Karssemakers, W. P. Vandertop, A.G. Becking, D.T. Ubbink // *World Neurosurg.* – 2018. – Vol.117 – P. 443-452.

## REFERENCES

1. Belimgotov BK, Chochoeva AM, Khupsergenova IC. Autokranioplastika pri cherepno-mozgovoï travme i zabolevaniyakh kostei svoda cherepa (Autocranioplasty for traumatic brain injury and diseases of the bones of the cranial vault). III S'ezd neirokhirurgov Rossii: tezisy dokladov. Sankt-Peterburg, 2002: 632-633. (In Russ)
2. Bel'chenko VA. Rekonstruktsiya i endoprotezirovaniye kraev i stenok glaznits, kostei svoda cherepa, verkhnei i srednei zon litsa (Reconstruction and endoprosthesis of the edges and walls of the eye sockets, bones of the cranial vault, upper and middle areas of the face). III S'ezd neirokhirurgov Rossii: tezisy dokladov. Sankt-Peterburg, 2002:634. (In Russ)
3. Kubrakov KM, Karpuk IY, Fedukovich AY. Rekonstruktivnaya alloplastika defektov kostei cherepa titanovymi implantami (Reconstructive alloplasty of skull bone defects with titanium implants). *Novosti khirurgii.* 2011; (1): 72-77. (In Russ)
4. Nigmatullin RT, Shcherbakov DA, Musina LM, Tkachev AA. Some aspects of clinical use of bone and cartilage allografts. *Bashkortostan Medical Journal.* 2012; (4): 78-83. (In Russ)
5. Stupak V.V. [et al.] Modern materials used to close defects of the bones of the skull. *Modern problems of science and education.* 2017; 1(4): 121-124. (In Russ)
6. Gaidar B.V. [et al.] *Prakticheskaya neirokhirurgiya: rukovodstvo dlya vrachei (Practical Neurosurgery: a guide for doctors).* Sankt-Peterburg: Gippokrat, 2002: 648. (In Russ)
7. Shchemelev AV. Rekonstruktivnaya khirurgiya defektov cherepa (Reconstructive surgery of skull defects) [Electronic resource]. 2009. – URL: [content/konspekt\\_vracha/4055.html](http://content/konspekt_vracha/4055.html). (access date: 12.11.2023) (In Russ)
8. Shcherbakov D.A., Lebedeva A.I., Karimova A.I. Replacement of the anterior-lateral wall of the maxillary sinus with allografts. *Genes & Cells.* 2014; (2): 104-109. (In Russ)
9. Alkhaibary A., Alharbi A., Alnefaie N., Aloraidi A., Khairy S. Cranioplasty: A Comprehensive Review of the History, Materials, Surgical Aspects, and Complications. *World Neurosurg.* 2020; 139 – 445-452. (in Engl)
10. Brevi, B.C. Cranioplasty for repair of a large bone defect with autologous and homologous bone in children / B.C. Brevi, A.S. Magri, L. Toma, E. J. Sesenna // *Pediatr Surg.* – 2010. – Vol. 45, №4. – P.17-20.
11. Canzi, G. Homologous Banked Bone Grafts for the Reconstruction of Large Cranial Defects in Pediatric Patients / G. Canzi, G. Talamonti, F. Mazzoleni, A. Bozzetti, D. Sozzi // *J Craniofac Surg.* – 2018. – Vol.29, №8 – P. 2038-2042.
12. Chen, T.M. Cranioplasty using allogeneic perforated demineralized bone matrix with autogenous bone paste / T.M. Chen, H.J.Wang // *Ann Plast Surg.* – 2002. – Vol.49, №3. – P.272-277.
13. Fu, K.J. An Outcomes Comparison Between Autologous and Alloplastic Cranioplasty in the Pediatric Population / K.J. Fu, R.M.Barr, M.L. Kerr, M.N. Shah, S.A. Fletcher, D.I. Sandberg // *J Craniofac Surg.* – 2016. – №27(3). – P.593-597.
14. Joffe, J. A prospective study of computer-aided design and manufacture of titanium plate for cranioplasty and its clinical outcome / Joffe J., Harris M., Kahugu F., Nicoll S., Linney A., Richards R. // *Br. J. Neurosurg.* – 1999. – N 13 (6). – P. 576-580.
15. Josan, V.A. Cranioplasty in children / V.A. Josan, S. Sgouros, A.R. Walsh // *Childs Nerv Syst.* – 2005. – N 21. – P. 200-204.
16. Moreira-Gonzalez, A. Clinical outcome in cranioplasty: critical review in long-term follow-up / A. Moreira-Gonzalez, I.T. Jackson, T. Miyawaki // *J Craniofac Surg.* – 2003. – N 14- P. 144-153.
17. Miyake, H. A new technique for cranioplasty with L- shaped titanium plates and combination ceramic implants composed of hydroxyapatite and tricalcium phosphate (Ceratite) / H. Miyake, T. Ohta, H. Tanaka // *J. Neurosurgery.* – 2000. – N 46. – P. 414-418.
18. Pabaney, A.H. Novel technique for cranial reconstruction following retrosigmoid craniectomy using demineralized bone matrix / A.H. Pabaney, K.A. Reinard, K. Asmaro // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2015. – N136. – P. 66-70.
19. Reddi A.N. Biochemical sequences in the transformation of normal fibroblasts in adolescent rats / A.N. Reddi, C. B. Huggens // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 1972. – Vol. 69. – P. 1601.
20. Robin, T. Wu., Persistent Cranial Defects After Endoscopic Sagittal Synostosis Surgery / T.Wu. Robin, R.M. Menard // *J Craniofac Surg.* – 2023. – №34(1). – P.368-373.
21. Salyer, K.E. Demineralized perforated bone implants in craniofacial surgery / K.E. Salyer, E. Gendler, J.L, Menendez // *J Craniofac Surg.* – 1992. – N3. – P. 55-62.
22. Sicard, I.A. Cranial plastics using sterilized human cranial bone / I.A. Sicard, C. Dambrin // *Presse Med.* – 1917. – P.60.
23. Vanaclocha, V. Use of frozen cranial vault bone allografts in the repair of extensive cranial bone defects / V. Vanaclocha, A. Bazan, N. Saiz-Sapena, V. Paloma, M. Idoate // *Acta Neurochir (Wien).* – 1997. – N 139(7). – P.653-660.
24. Vijfeijken, S.E.C.M. Autologous Bone Is Inferior to Alloplastic Cranioplasties: Safety of Autograft and Allograft Materials for Cranioplasties, a Systematic Review / S. E.C.M. Vijfeijken, T.J.A.G. Mu' nker, R. Spijker, L.H.E. Karssemakers, W. P. Vandertop, A.G. Becking, D.T. Ubbink // *World Neurosurg.* – 2018. – Vol.117 – P. 443-452.

И.М. Насибуллин<sup>1</sup>, Р.Р. Хасанов<sup>1,2</sup>, В.Н. Павлов<sup>1</sup>, И.Ш. Ахатов<sup>1</sup>,  
А.А. Бакиров<sup>1</sup>, О.Р. Шангина<sup>1</sup>, А.И. Лебедева<sup>1</sup>, К.В. Данилко<sup>1</sup>, С.В. Пятницкая<sup>1</sup>,  
Т.И. Биккузин<sup>1</sup>, И.А. Хазиев<sup>1</sup>, В.А. Маркелов<sup>1</sup>, А.А. Зайнуллин<sup>1</sup>, Д.И. Халилов<sup>1</sup>

### СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ СИНДРОМА КОРОТКОЙ КИШКИ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Уфа, Россия

<sup>2</sup>Клиника детской хирургии Медицинского факультета Мангейм  
Университета Гайдельберг, г. Гайдельберг, Германия

Синдром короткой кишки (СКК) – патологическое состояние нарушения пищеварения, возникающее вследствие уменьшения площади функционально активного кишечного эпителия в результате резекции значительной части тонкой кишки. СКК проявляется мальабсорбцией и мальдигестией, а также нарушением гомеостаза, которые приводят к высокой инвалидизации и смертности. Нахождение пациентов на парентеральном питании влечет за собой и экономические убытки (по разным оценкам свыше 200 тысяч рублей в месяц), в том числе связанные с регулярной заменой порт-систем, приобретением и хранением питания. У пациентов отмечается высокая смертность вследствие печеночной недостаточности и катетер-ассоциированного сепсиса.

Среди хирургических вмешательств по поводу СКК выделяют операции снижения кишечного транзита и операции увеличения длины кишечника, а также трансплантационные методики. Однако все они имеют ряд существенных недостатков, таких как низкий процент восстановления полного энтерального питания, высокая частота послеоперационных осложнений и летальных исходов, дорогостоящие трансплантационные методики, хирургические манипуляции и применение пожизненной иммуносупрессивной терапии и т.д.

Проведен анализ методов восстановления кишечника при СКК на современном этапе, в том числе с использованием ткане-инженерных технологий. Перспективным направлением является тканевая инженерия тонкой кишки, которая является инновационным методом лечения пациентов с СКК.

**Ключевые слова:** синдром короткой кишки (СКК), трансплантация кишечника, тканевая инженерия, клеточная инженерия.

I.M. Nasibullin, R.R. Khasanov, V.N. Pavlov, I.Sh. Akhatov,  
A.A. Bakirov, O.R. Shangina, A.I. Lebedeva, K.V. Danilko, S.V. Pyatnitskaya,  
T.I. Bikkuzin, I.A. Khaziev, V.A. Markelov, A.A. Zainullin, D.I. Khalilov  
**MODERN METHODS OF SHORT BOWEL SYNDROME TREATMENT**

Short bowel syndrome (SBS) is a pathological condition that occurs due to a lack of functionally active intestinal epithelium due to congenital absence or subsequent loss of part of it, often resulting from massive surgical resection of the small intestine, which leads to chronic intestinal insufficiency, manifested by malabsorption, maldigestion, malnourishment and homeostasis disorders leading to high disability and mortality. Among other things, the presence of patients on parenteral feeding entails economic losses (according to various estimates, over 200 thousand rubles per month), including those associated with regular replacement of port systems, purchase and storage of food. High mortality rate remains due to liver failure and catheter-associated sepsis.

Among surgical interventions for SBS, operations to reduce intestinal transit and operations to increase the length of the intestine are carried out, as well as transplantation techniques. However, all of them have a number of significant disadvantages, such as a small percentage of restoration of full enteral nutrition, high frequency of postoperative and fatal outcomes, expensive transplantation techniques, surgical manipulations and lifelong immunosuppressive therapy.

Methods of intestinal repair in SBS at the present stage, including tissue engineering techniques, have been analyzed. A promising area is tissue engineering of the small intestine, which is an innovative method of treating patients with SBS.

**Key words:** short bowel syndrome (SBS), intestinal transplantation, tissue engineering, cellular engineering.

Синдром короткой кишки (СКК) – патологическое состояние нарушения пищеварения, возникающее вследствие уменьшения площади функционально активного кишечного эпителия в результате резекции значительной части тонкой кишки. Наиболее распространенными причинами СКК у новорожденных являются операции по поводу врожденной атрезии тонкой кишки, мальротации и гастрошизиса. У взрослых причинами могут быть неспецифический язвенный колит и гранулематоз – болезнь Крона, кишечная непроходимость, инфаркт кишки, радиационные повреждения [3,6].

Синдром короткой кишки развивается в результате обширной резекции тонкой кишки, проведенной при оперативном лечении вро-

денных пороков развития и заболеваний кишечника. Данное заболевание приводит к хронической кишечной недостаточности, проявляющейся мальабсорбцией и мальдигестией и нарушением гомеостаза. У пациентов отмечается диарея, изменение бактериальной флоры кишечника, дефицит витаминов, дисбаланс электролитов и снижением массы тела, что обуславливает необходимость применения постоянного парентерального питания (ПП). В настоящее время ведение пациентов с указанной патологией включает в себя парентеральное восполнение потерь жидкости и электролитов с постоянной энтеральной поддержкой [2,7]. Однако тактика длительного ПП имеет известные последствия, в частности поражение печени, развивающееся вследствие

потери гепатопротекторного эффекта энтерального питания, что может привести к тяжелому стеатозу, холестазу, прогрессирующему фиброзу и, в конечном итоге, циррозу [1,4]. Не исключаются осложнения, связанные с ПП, такие как катетер-ассоциированный сепсис и катетер-индуцированные тромбоэмболии. Выживаемость детей с СКК колеблется от 73 до 89%, что делает СКК одним из самых тяжелых состояний в младенчестве и в детском возрасте. В отдаленном периоде выживаемость пациентов с остатком тонкой кишки менее 50 см не превышает 45%. Энтеральное питание крайне важно для выживания таких пациентов в долгосрочной перспективе. Так, 5-летняя выживаемость пациентов с СКК, которые полностью перешли на энтеральное питание в течение 2,5 года, составила 95%, тогда как выживаемость пациентов, которые находились только на ПП, составила 52%. Необходимо отметить, что, несмотря на многолетний опыт лечения синдрома короткой кишки, современная терапия в основном имеет поддерживающий характер [4,5].

Среди хирургических вмешательств по поводу СКК традиционно выделяют операции, заключающиеся в уменьшении кишечного транзита, и операции по увеличению длины кишечника. К первой группе операций относятся создание противоперистальтических (развернутых) сегментов тонкой кишки, заключающиеся в интерпозиции толстой кишки между концами энтеротомированной тонкой кишки, создание искусственных клапанов в тонкой кишке и петель-карманов из тонкой кишки [5]. В последнее время наиболее оправданными считаются операции удлинения кишечника, подразумевающие как продольное кишечное удлинение-сшивание (*Longitudinal intestinal lengthening and tailoring – LILT*), так и поперечно-серийную энтероластику (*serial transverse enteroplasty – STEP*) [2,3].

Также необходимо отметить трансплантационные методики, а также применение различных тканеинженерных конструкций как наиболее современных и часто упоминаемых в современной литературе [3,28]. В настоящее время трансплантация кишки представляет собой крайне дорогостоящую хирургическую манипуляцию вследствие высокой иммуногенности трансплантатов, наибольшей частоты интра- и послеоперационных осложнений с длительной реабилитацией и применением пожизненной иммуносупрессивной терапии, что обуславливает у большинства пациентов развитие инфекционных осложнений и реакций «трансплантат против хозяина»

[7,8,29,30]. Поэтому открытие в трансплантационной методике принципиально нового альтернативного подхода к технологии тканевой инженерии, подразумевающей создание персонифицированной тканеинженерной конструкции с последующей имплантацией функционального слоя кишечника и позволяющей получать функционально значимые слои кишечной трубки, в настоящее время представляет собой наиболее перспективное направление, а использование при этом органоспецифических клеток самого пациента позволяет реализовать персонифицированный подход [32-34].

Тканевая инженерия включает в себя создание трехмерных структур, состоящих из клеток и экстрацеллюлярных матриц с целью восстановления анатомических и функциональных характеристик кишки [9,31,34].

В настоящее время в тканевой инженерии используется множество разных каркасов, таких как бесклеточный дермальный матрикс [34], подслизистая основа тонкого кишечника [35], коллагеновая губка [36] или полигликолевая кислота [37] и каркасов на основе хитозана, фиброина шелка, спидроина. В большинстве работ заявлено, что имплантированный в организм аллогенный децеллюляризованный биоматериал, созданный на основе коллагенового матрикса, может служить полноценным биомиметиком для удлинения кишки. Известно, что аллогенный биоматериал является стимулятором регенерации и утилизируется определенными макрофагами, при этом обеспечивает селективный рост тканей на месте имплантации без признаков рубцевания или инкапсуляции, а также без развития поствоспалительных фиброзных и дегенеративных дистрофических изменений в тканях [38].

Также используются методики, заключающиеся в выделении органоспецифических культур стволовых клеток с последующей дифференцировкой мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток, посаженных на различные матрицы, что объясняет перспективы замещения функции кишечника *in vivo* функционально полноценными тканями данного генеза [32,33].

Автором одного из ранних экспериментов по созданию и трансплантации тканеинженерной тонкой кишки *in vivo* был Grikscheit et al. (2001). Каркасный полимер, изготовленный из нетканой полигликолевой кислоты, был сформирован в трубочки диаметром 1 см.

Один из наиболее ранних экспериментов по созданию функционально активного участка кишки *in vitro* проведен Aldhous et al. (2001). В

данном эксперименте путем дуоденальной биопсии выделены эпителиальные клетки кишечника с участком собственной пластинки слизистой. Энтероциты подвергались культивации на ее коллагеновом матриксе и аллогенных В-лимфоцитах, трансформированных вирусом Эпштейна–Барра (Aldhous et al., 2001). В опыте жизнеспособность клеток в культуре *in vitro* составила неделю. Среди значимых аутокринных факторов выделены цитокины IL-10 и IL-1ra, последний из которых продуцируется клетками собственной пластинки слизистой, увеличение концентрации которого в перспективе будет способствовать поддержанию тканеинженерной конструкции в течение более длительного времени.

Исследовательской группой R.H. Dosh et al (2017) описан эксперимент по восстановлению тонкой кишки с использованием клеточных линий Caco-2 и HT29-MTX аденокарциномы толстой кишки человека. С помощью их культивирования на гидрогелевых основах образовались ворсиноподобные структуры, претерпевающие последующую дифференцировку в энтероциты [6]. Отрицательной стороной метода является высокая степень злокачественности выращиваемого слоя, в связи с этим применение данных клеточных линий для репарации и регенерации тонкой кишки резко ограничено [3].

Одним из перспективных направлений клеточной инженерии является использование плюрипотентных эмбриональных стволовых клеток (ЭСК), имеющих возможности дифференцировки в клеточные структуры кишечного генеза и органоиды [7-8], представляющие собой самоорганизующиеся трехмерные структуры с высокоскладчатой структурой крипт и ворсин, образующих полуостровную структуру из клеток различной степени дифференцировки. В исследовании Watanabe S. et al., проведенном в 2021 году, демонстрируется регенерация участка кишки благодаря самостоятельному присоединению структур к поврежденной области с восстановлением ее дистальной части. Успешное приживление органоидов у мышей продемонстрировано в публикациях Shaker et al. (2012), Liu et al. (2016). Группа J. Vacanti et al. сообщила о создании функционального участка кишечника с использованием кишечных органоидов, выращенных экспериментально у новорожденных крыс [9]. Среди явных недостатков метода отмечены: неспособность имитировать биомеханические силы в естественных условиях, ограничение лекарственной доставки, невозможность изучения проницаемости. Помимо того, ограни-

чительным в применении метода звеном являются этические аспекты использования эмбрионов человека для получения из них ЭСК, применение которых, как известно, сопряжено с высоким риском онкогенности и порождает большие этические споры [9,29].

Использование индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) частично решило проблему применения клеток. Эти клетки были дифференцированы в энтероциты с использованием различных факторов роста. Исследователи обнаружили, что энтероциты, полученные из ИПСК, имели более высокий уровень экспрессии и активности карбоксилэстеразы, чем клетки Caco-2, которые часто используются в исследованиях энтероцитов.

Эти результаты свидетельствуют о том, что ИПСК могут быть эффективным источником энтероцитов, которые более точно моделируют тонкую кишку человека. Это может иметь важное значение для исследований заболеваний кишечника и разработки новых терапевтических стратегий.

Несмотря на эти перспективы, такое использование ИПСК все еще является исследовательским направлением и требует дальнейших исследований и оптимизации технологий дифференциации, прежде чем эти клетки могут быть применены в клинической практике.

Также экспериментально установлена возможность дифференцировки клеточно-тканевых линий кишечного генеза из мезенхимальных стволовых клеток (ММСК). Среди преимуществ данного способа отмечена способность к многолинейным детерминациям, стимулирование ангиогенеза, антиапоптозный эффект, противовоспалительное действие, выработка факторов роста, иммуносупрессия и нейропротекция [18,20-22]. Велика терапевтическая ценность метода в лечении колита [24], в том числе в человеческой популяции [24-25]. По результатам исследования после инфузии аутогенных ММСК пациентам (n=10) с болезнью Крона с исходной медианой по индексу активности болезни Крона (CDAI = {224-378}) у 30% отмечалось его снижение более чем на 70 пунктов [24]. В другом исследовании (n=15) у испытуемых на 42-й день CDAI снизился с 370 до 203 (P <0,0001). Средние баллы показателя снижались после каждой инфузии МСК (370 до введения, 269 на 7-й день, 240 на 14-й день, 209 на 21-й день, 182 на 28-й день и 203 на 42-й день) [20,21,22,25].

Таким образом, на сегодняшний день существует большое количество различных методов выращивания участка кишки, в том

числе и разработка тканеинженерной тонкой кишки. Однако все они имеют собственные ограничения, которые либо не позволяют полноценно восстановить функциональные слои кишечника, либо их введение в организм сопряжено с риском канцерогенеза, либо приме-

нение ограничено этико-правовыми аспектами [19,23]. Поэтому для определения эффективности и безопасности тканеинженерной тонкой кишки перед ее широким внедрением в клиническую практику необходимы дальнейшие исследования и клинические испытания.

#### *Сведения об авторах статьи:*

**Насибуллин Ильдар Марсович** – к.м.н., доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0001-6578-8909. E-mail: nim\_76@mail.ru.

**Хасанов Расуль Ринатович** – д.м.н., профессор, детский хирург клиника детской хирургии Медицинского факультета Мангейм Университета Гайдельберг. Адрес: г. Гайдельберг, Германия. ORCID: 0000-0002-3681-2751. E-mail: Rasul222@mail.ru.

**Павлов Валентин Николаевич** – академик РАН, д.м.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0003-2125-489. E-mail: rectorat@bashgmu.ru.

**Ахатов Искандер Шаукатович** – д.ф.н., профессор, проректор по научной и международной деятельности ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0003-4772-2302. E-mail: prorectornir@bashgmu.ru.

**Бакиров Анвар Акрамович** – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии, трансплантологии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0009-0004-3557-3359.

**Шангина Ольга Радмировна** – д.б.н., профессор, зав. лабораторией консервации тканей ВЦГПХ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0003-1686-1254. E-mail: alloolga@mail.ru.

**Лебедева Анна Ивановна** – д.б.н., профессор, зав. отделом морфологии ВЦГПХ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0002-9170-2600. E-mail: jeol02@mail.ru.

**Данилко Ксения Владимировна** – к.м.н., доцент, заведующая лабораторией клеточных культур Института Фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0002-4374-2923. E-mail: kse-danilko@yandex.ru.

**Пятницкая Светлана Викторовна** – старший научный сотрудник лаборатории клеточных культур Института Фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0002-4317-8146. E-mail: pyatnickaya27@mail.ru.

**Биккузин Тимур Ильдусович** – старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0002-3952-7008. E-mail: nbvnext00@yandex.ru.

**Хазиев Илшат Айратович** – врач-хирург ГБУЗ РБ ГКБ №18. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Блюхера, 3. ORCID: 0009-0007-0651-4554. E-mail: haziev-1997@mail.ru.

**Маркелов Виталий Андреевич** – магистр, младший научный сотрудник лаборатории клеточных культур Института Фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID 0000-0002-0663-7219. E-mail: i@vitaliy-markelov.ru.

**Зайнуллин Артем Артурович** – студент 5-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0003-1581-7120. E-mail: artem.z011@mail.ru.

**Халилов Данил Ильмирович** – студент 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0099-0008-9286-168. E-mail: halilovdani12001@yandex.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ladefoged K, Jarnum S. Long-term parenteral nutrition. Br Med J. 1978 Jul 22;2 (6132):262-6. doi: 10.1136/bmj.2.6132.262. PMID: 98199; PMCID: PMC1606366.
- M.E. McMellen, D. Wakeman, S.W. Longshore, L.A. McDuffie, B.W. Warner, Growth factors: possible roles for clinical management of the short bowel syndrome, Semin. Pediatr. Surg. 19 (1) (2010) 35–43.
- Dianjun Qi, Wen Shi, Adrian R. Black, Mitchell A. Kuss, Xining Pang, Yini He, Bing Liu, Bin Duan, Repair and regeneration of small intestine: A review of current engineering approaches, Biomaterials.
- P.B. Jeppesen, Pharmacologic options for intestinal rehabilitation in patients with short bowel syndrome, JPEN, J. Parenter. Enteral Nutr. 38 (1 Suppl) (2014) 45S–52S.
- T. Nakamura, T. Sato, Advancing intestinal organoid technology toward regenerative medicine, Cell. Molecul. Gastroenterol. Hepatol. 5 (1) (2017) 51–60.
- R.H. Dosh, A. Essa, N. Jordan-Mahy, C. Sammon, C.L. Le Maitre, Use of hydrogel scaffolds to develop an in vitro 3D culture model of human intestinal epithelium, Acta Biomater. 62 (2017) 128–143.
- S. Ogaki, N. Shiraki, K. Kume, S. Kume, Wnt and Notch signals guide embryonic stem cell differentiation into the intestinal lineages, Stem Cell. 31 (6) (2013) 1086–1096.
- C.L. Watson, M.M. Mahe, J. Munera, J.C. Howell, N. Sundaram, H.M. Poling, J.I. Schweitzer, J.E. Vallance, C.N. Mayhew, Y. Sun, G. Grabowski, S.R. Finkbeiner, J.R. Spence, N.F. Shroyer, J.M. Wells, M.A. Helmrich, An in vivo model of human small intestine using pluripotent stem cells, Nat. Med. 20 (11) (2014) 1310–1314.
- Liu Y, Wang Y, Chakroff J, et al. Production of Tissue-Engineered Small Intestine in Rats with Different Ages of Cell Donors. Tissue engineering. Part A. 2019 Jun; 25(11-12):878-886. DOI: 10.1089/ten.tea.2018.0226. PMID: 30284958; PMCID: PMC6590728.
- Brevini TA, Gandolfi F. Parthenotes as a source of embryonic stem cells. Cell Prolif. 2008 Feb; 41 Suppl 1(Suppl 1):20-30. doi: 10.1111/j.1365-2184.2008.00485.x. PMID: 18181942; PMCID: PMC6496533.
- Devineni, S. Tohme, M.T. Kody, R.A. Cowley, B.T. Harris, Stepping back to move forward: a current review of iPSCs in the fight against Alzheimer's disease, Am. J. Stem Cell. 5 (3) (2016) 99–106.
- K.M. Gomes, I.C. Costa, J.F. Santos, P.M. Dourado, M.F. Forni, J.C. Ferreira, Induced pluripotent stem cells reprogramming: epigenetics and applications in the regenerative medicine, Rev. Assoc. Med. Bras. 63 (2) (2017) 180–189.
- T. Kabeya, W. Matsumura, T. Iwao, M. Hosokawa, T. Matsunaga, Functional analysis of carboxylesterase in human induced pluripotent stem cell-derived enterocytes, Biochem. Biophys. Res. Commun. 486 (1) (2017) 143–148.
- N. Kodama, T. Iwao, T. Kabeya, T. Horikawa, T. Niwa, Y. Kondo, K. Nakamura, T. Matsunaga, Inhibition of mitogen-activated protein kinase kinase, DNA methyltransferase, and transforming growth factor-beta promotes differentiation of human induced pluripotent stem cells into enterocytes, Drug Metabol. Pharmacokinet. 31 (3) (2016) 193–200.
- M.A. Lancaster, J.A. Knoblich, Organogenesis in a dish: modeling development and disease using organoid technologies, Science 345 (6194) (2014) 1247125.

16. Y. Tan, S. Ooi, L.S. Wang, Immunogenicity and tumorigenicity of pluripotent stem cells and their derivatives: genetic and epigenetic perspectives, *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 9 (1) (2014) 63–72.
17. J.R. Spence, C.N. Mayhew, S.A. Rankin, M.F. Kuhar, J.E. Vallance, K. Tolle, E.E. Hoskins, V.V. Kalinichenko, S.I. Wells, A.M. Zorn, N.F. Shroyer, J.M. Wells, Directed differentiation of human pluripotent stem cells into intestinal tissue in vitro, *Nature* 470 (7332) (2011) 105–U120.9.
18. J. Wang, P. Cen, J. Chen, L. Fan, J. Li, H. Cao, L. Li, Role of mesenchymal stem cells, their derived factors, and extracellular vesicles in liver failure, *Stem Cell Res. Ther.* 8 (1) (2017) 137.
19. Ullah, R.B. Subbarao, G.J. Rho, Human mesenchymal stem cells - current trends and future prospective, *Biosci. Rep.* 35 (2) (2015).
20. N. Bhardwaj, S.C. Kundu, Chondrogenic differentiation of rat MSCs on porous scaffolds of silk fibroin/chitosan blends, *Biomaterials* 33 (10) (2012) 2848–2857.
21. S. Chen, G. Cui, C. Peng, M.F. Lavin, X. Sun, E. Zhang, Y. Yang, Y. Guan, Z. Du, H. Shao, Transplantation of adipose-derived mesenchymal stem cells attenuates pulmonary fibrosis of silicosis via anti-inflammatory and anti-apoptosis effects in rats, *Stem Cell Res. Ther.* 9 (1) (2018) 110.
22. P.N. Tasli, B.T. Bozkurt, O.K. Kirbas, A.A. Deniz-Hizli, F. Sahin, Immunomodulatory behavior of mesenchymal stem cells, *Adv. Exp. Med. Biol.* 1119 (2018) 73–84.
23. Y. Hayashi, S. Tsuji, M. Tsujii, T. Nishida, S. Ishii, H. Iijima, T. Nakamura, H. Eguchi, E. Miyoshi, N. Hayashi, S. Kawano, Topical implantation of mesenchymal stem cells has beneficial effects on healing of experimental colitis in rats, *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* 326 (2) (2008) 523–531.
24. M. Duijvestein, A.C.W. Vos, H. Roelofs, M.E. Wildenberg, B.B. Wendrich, H.W. Verspaget, E.M.C. Kooy-Winkelaar, F. Koning, J.J. Zwaginga, H.H. Fidder, A.P. Verhaar, W.E. Fibbe, G.R. van den Brink, D.W. Hommes, Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment for refractory luminal Crohn's disease: results of a phase I study, *Gut* 59 (12) (2010) 1662–1669.
25. G.M. Forbes, M.J. Sturm, R.W. Leong, M.P. Sparrow, D. Segarajasingam, A.G. Cummins, M. Phillips, R.P. Herrmann, A phase 2 study of allogeneic mesenchymal stromal cells for luminal crohn's disease refractory to biologic therapy, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 12 (1) (2014) 64–71.
26. Li T, Xia M, Gao Y, Chen Y, Xu Y. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: an overview of their potential in cell-based therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2015; 15(9): 1293-306. doi: 10.1517/14712598.2015.1051528. Epub 2015 Jun 12. PMID: 26067213.
27. Wang L, Mei Q, Xie Q, Li H, Su P, Zhang L, Li K, Ma D, Chen G, Li J, Xiang W. A comparative study of Mesenchymal Stem Cells transplantation approach to antagonize age-associated ovarian hypofunction with consideration of safety and efficiency. *J Adv Res.* 2021 Sep 6; 38:245-259. doi: 10.1016/j.jare.2021.09.001. PMID: 35572405; PMCID: PMC9091735.
28. R. Hernández, C. Jiménez-Luna, J. Perales-Adán, G. Perazzoli, C. Melguizo, J. Prados. Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells towards Neuronal Lineage: Clinical Trials in Nervous System Disorders. *Biomolecules & Therapeutics. Biomol Ther* 28(1), (2020). 34-44.
29. Павлов, В.Н. Хирургическое лечение ран почки с применением аллотрансплантатов / Нигматуллин Р.Т., Насибуллин И.М., Насибуллина Г.М. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. Т.9, № 5. – С. 149-152.
30. Насибуллин, И.М. Регенерация почечной паренхимы при хирургическом лечении путем применения аллотрансплантатов / Павлов В.Н., Нигматуллин Р.Т., Мустафин А.Т., Зырянов А.В., Пушкарев А.М., Галимзянов В.З., Насибуллина Г.М. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. Т.6, №6. – С. 112-114.
31. Способ хирургического лечения раны почки / Э.Р. Мулдашев, Р.Т. Нигматуллин, Р.А. Хасанов, В.Н. Павлов, И.М. Насибуллин [и др.] // Патент РФ на изобретение RU 2354305C1 от 10.05.2009.
32. Moesch M, Usemann J, Bruder E, Romero P, Schwab C, Niesler B, Tapia-Lalena MA, Khasanov R, Nisar T; Study Group NIG Retro; Holland-Cunz S, Keck S. Associations of Mucosal Nerve Fiber Innervation Density with Hirschsprung-Associated Enterocolitis: A Retrospective Three-Center Cohort Study. *Eur J Pediatr Surg.* 2023 Aug;33(4):299-309. doi: 10.1055/a-1889-6355. Epub 2022 Jul 1. PMID: 35777734.
33. Khasanov R, Svoboda D, Tapia-Lalena MÁ, Kohl M, Maas-Omlor S, Hagl CI, Wessel LM, Schäfer KH. Muscle hypertrophy and neuroplasticity in the small bowel in short bowel syndrome. *Histochem Cell Biol.* 2023 Jul 3. doi: 10.1007/s00418-023-02214-4. Epub ahead of print. PMID: 37395792.
34. Heumüller-Klug S, Maurer K, Tapia-Lalena MÁ, Sticht C, Christmann A, Mörz H, Khasanov R, Wink E, Schulte S, Greffrath W, Treede RD, Wessel LM, Schäfer KH. Impact of cryopreservation on viability, gene expression and function of enteric nervous system derived neurospheres. *Front Cell Dev Biol.* 2023 Jun 12;11:1196472. doi: 10.3389/fcell.2023.1196472. PMID: 37377739; PMCID: PMC10291272.
35. Pahari M.P., Raman A., Bloomenthal A. et al. A novel approach for intestinal elongation using acellular dermal matrix: an experimental study in rats // *Transpl. Proc.* 2006. Vol. 38. P. 1849–1850.
36. Wang Z.Q., Watanabe Y., Toki A. Experimental assessment of small intestinal submucosa as a small bowel graft in a rat model // *J. Pediatr. Surgery.* 2003. Vol. 38. pp. 1596-1601.
37. Nakase Y., Nakamura T., Kin S. [et al.] Endocrine cell and nerve regeneration in autologous in situ tissue-engineered small intestine // *J. Surg. Res.* 2007. Vol. 137. pp. 61-68], frameworks based on hyaluronic acid [Collins M. N., Birkinshaw C. Hyaluronic acid based scaffolds for tissue engineering: a review // *Carbohydrate polymers.* 2013. Vol. 92. pp. 1262-1279.
38. Grikscheit T.C., Siddique A., Ochoa E.R. [et al.] Tissue-engineered small intestine improves recovery after massive small bowel resection // *Ann. Surg.* 2004. Vol. 240.
39. Мулдашев Э.Р., Муслимов С.А., Вялков В.А., Галимова В.У., Нигматуллин Р.Т., Салихов А.Ю., Сельский Н.Е., Кийко Ю.И., Шангина О.Р., Булатов Р.Т., Мусина Л.А., Хасанов Р.А., Кийко М.Ю. Биоматериал аллоплант для регенеративной хирургии. Патент на изобретение RU 2189257 C1, 20.09.2002. Заявка № 2001127296/14 от 10.10.2001.]

## REFERENCES

1. Ladefoged K, Jarnum S. Long-term parenteral nutrition. *Br Med J.* 1978 Jul 22;2 (6132):262-6. doi: 10.1136/bmj.2.6132.262. PMID: 98199; PMCID: PMC1606366.
2. M.E. McMellen, D. Wakeman, S.W. Longshore, L.A. McDuffie, B.W. Warner, Growth factors: possible roles for clinical management of the short bowel syndrome, *Semin. Pediatr. Surg.* 19 (1) (2010) 35–43.
3. Dianjun Qi, Wen Shi, Adrian R. Black, Mitchell A. Kuss, Xining Pang, Yini He, Bing Liu, Bin Duan, Repair and regeneration of small intestine: A review of current engineering approaches, *Biomaterials.*
4. P.B. Jeppesen, Pharmacologic options for intestinal rehabilitation in patients with short bowel syndrome, *JPEN, J. Parenter. Enteral Nutr.* 38 (1 Suppl) (2014) 45S–52S.
5. T. Nakamura, T. Sato, Advancing intestinal organoid technology toward regenerative medicine, *Cell. Molecul. Gastroenterol. Hepatol.* 5 (1) (2017) 51–60.
6. R.H. Dosh, A. Essa, N. Jordan-Mahy, C. Sammon, C.L. Le Maitre, Use of hydrogel scaffolds to develop an in vitro 3D culture model of human intestinal epithelium, *Acta Biomater.* 62 (2017) 128–143.
7. S. Ogaki, N. Shiraki, K. Kume, S. Kume, Wnt and Notch signals guide embryonic stem cell differentiation into the intestinal lineages, *Stem Cell.* 31 (6) (2013) 1086–1096.
8. C.L. Watson, M.M. Mahe, J. Munera, J.C. Howell, N. Sundaram, H.M. Poling, J.I. Schweitzer, J.E. Vallance, C.N. Mayhew, Y. Sun, G. Grabowski, S.R. Finkbeiner, J.R. Spence, N.F. Shroyer, J.M. Wells, M.A. Helmuth, An in vivo model of human small intestine using pluripotent stem cells, *Nat. Med.* 20 (11) (2014) 1310–1314.

9. Liu Y, Wang Y, Chakroff J, et al. Production of Tissue-Engineered Small Intestine in Rats with Different Ages of Cell Donors. *Tissue engineering. Part A*. 2019 Jun; 25(11-12):878-886. DOI: 10.1089/ten.tea.2018.0226. PMID: 30284958; PMCID: PMC6590728.
10. Brevini TA, Gandolfi F. Parthenotes as a source of embryonic stem cells. *Cell Prolif*. 2008 Feb; 41 Suppl 1(Suppl 1):20-30. doi: 10.1111/j.1365-2184.2008.00485.x. PMID: 18181942; PMCID: PMC6496533.
11. Devineni, S. Tohme, M.T. Kody, R.A. Cowley, B.T. Harris, Stepping back to move forward: a current review of iPSCs in the fight against Alzheimer's disease, *Am. J. Stem Cell*. 5 (3) (2016) 99–106.
12. K.M. Gomes, I.C. Costa, J.F. Santos, P.M. Dourado, M.F. Forni, J.C. Ferreira, Induced pluripotent stem cells reprogramming: epigenetics and applications in the regenerative medicine, *Rev. Assoc. Med. Bras.* 63 (2) (2017) 180–189.
13. T. Kabeya, W. Matsumura, T. Iwao, M. Hosokawa, T. Matsunaga, Functional analysis of carboxylesterase in human induced pluripotent stem cell-derived enterocytes, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 486 (1) (2017) 143–148.
14. N. Kodama, T. Iwao, T. Kabeya, T. Horikawa, T. Niwa, Y. Kondo, K. Nakamura, T. Matsunaga, Inhibition of mitogen-activated protein kinase kinase, DNA methyltransferase, and transforming growth factor-beta promotes differentiation of human induced pluripotent stem cells into enterocytes, *Drug Metabol. Pharmacokinet.* 31 (3) (2016) 193–200.
15. M.A. Lancaster, J.A. Knoblich, Organogenesis in a dish: modeling development and disease using organoid technologies, *Science* 345 (6194) (2014) 1247125.
16. Y. Tan, S. Ooi, L.S. Wang, Immunogenicity and tumorigenicity of pluripotent stem cells and their derivatives: genetic and epigenetic perspectives, *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 9 (1) (2014) 63–72.
17. J.R. Spence, C.N. Mayhew, S.A. Rankin, M.F. Kuhar, J.E. Vallance, K. Tolle, E.E. Hoskins, V.V. Kalinichenko, S.I. Wells, A.M. Zorn, N.F. Shroyer, J.M. Wells, Directed differentiation of human pluripotent stem cells into intestinal tissue in vitro, *Nature* 470 (7332) (2011) 105–U120.9.
18. J. Wang, P. Cen, J. Chen, L. Fan, J. Li, H. Cao, L. Li, Role of mesenchymal stem cells, their derived factors, and extracellular vesicles in liver failure, *Stem Cell Res. Ther.* 8 (1) (2017) 137.
19. Ullah, R.B. Subbarao, G.J. Rho, Human mesenchymal stem cells - current trends and future prospective, *Biosci. Rep.* 35 (2) (2015).
20. N. Bhardwaj, S.C. Kundu, Chondrogenic differentiation of rat MSCs on porous scaffolds of silk fibroin/chitosan blends, *Biomaterials* 33 (10) (2012) 2848–2857.
21. S. Chen, G. Cui, C. Peng, M.F. Lavin, X. Sun, E. Zhang, Y. Yang, Y. Guan, Z. Du, H. Shao, Transplantation of adipose-derived mesenchymal stem cells attenuates pulmonary fibrosis of silicosis via anti-inflammatory and anti-apoptosis effects in rats, *Stem Cell Res. Ther.* 9 (1) (2018) 110.
22. P.N. Tasli, B.T. Bozkurt, O.K. Kirbas, A.A. Deniz-Hizli, F. Sahin, Immunomodulatory behavior of mesenchymal stem cells, *Adv. Exp. Med. Biol.* 1119 (2018) 73–84.
23. Y. Hayashi, S. Tsuji, M. Tsujii, T. Nishida, S. Ishii, H. Iijima, T. Nakamura, H. Eguchi, E. Miyoshi, N. Hayashi, S. Kawano, Topical implantation of mesenchymal stem cells has beneficial effects on healing of experimental colitis in rats, *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* 326 (2) (2008) 523–531.
24. M. Duijvestein, A.C.W. Vos, H. Roelofs, M.E. Wildenberg, B.B. Wendrich, H.W. Verspaget, E.M.C. Kooy-Winkelaar, F. Koning, J.J. Zwaginga, H.H. Fidder, A.P. Verhaar, W.E. Fibbe, G.R. van den Brink, D.W. Hommes, Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment for refractory luminal Crohn's disease: results of a phase I study, *Gut* 59 (12) (2010) 1662–1669.
25. G.M. Forbes, M.J. Sturm, R.W. Leong, M.P. Sparrow, D. Segarajasingam, A.G. Cummins, M. Phillips, R.P. Herrmann, A phase 2 study of allogeneic mesenchymal stromal cells for luminal crohn's disease refractory to biologic therapy, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 12 (1) (2014) 64–71.
26. Li T, Xia M, Gao Y, Chen Y, Xu Y. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: an overview of their potential in cell-based therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2015; 15(9): 1293-306. doi: 10.1517/14712598.2015.1051528. Epub 2015 Jun 12. PMID: 26067213.
27. Wang L, Mei Q, Xie Q, Li H, Su P, Zhang L, Li K, Ma D, Chen G, Li J, Xiang W. A comparative study of Mesenchymal Stem Cells transplantation approach to antagonize age-associated ovarian hypofunction with consideration of safety and efficiency. *J Adv Res.* 2021 Sep 6;38:245-259. doi: 10.1016/j.jare.2021.09.001. PMID: 35572405; PMCID: PMC9091735.
28. R. Hernández, C. Jiménez-Luna, J. Perales-Adán, G. Perazzoli, C. Melguizo, J. Prados. Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells towards Neuronal Lineage: Clinical Trials in Nervous System Disorders. *Biomolecules & Therapeutics. Biomol Ther* 28(1), (2020). 34-44.
29. Pavlov, V.N. Surgical treatment of kidney wounds using allografts / Nigmatullin R.T., Nasibullin I.M., Nasibullina G.M. // *Medical Bulletin of Bashkortostan.* – 2014. Vol.9, No. 5. – pp. 149-152.
30. Nasibullin, I.M. Regeneration of renal parenchyma in surgical treatment by using allografts / Pavlov V.N., Nigmatullin R.T., Mustafin A.T., Zyryanov A.V., Pushkarev A.M., Galimzyanov V.Z., Nasibullina G.M. // *Medical Bulletin of Bashkortostan.* – 2011. Vol.6, No. 6. – pp. 112-114.
31. Method of surgical treatment of kidney wounds / E.R. Muldashev, R.T. Nigmatullin, R.A. Khasanov, V.N. Pavlov, I.M. Nasibullin [et al.] // Patent of the Russian Federation for invention RU 2354305C1 dated 05/10/2009.
32. Moesch M, Usemann J, Bruder E, Romero P, Schwab C, Niesler B, Tapia-Laliena MA, Khasanov R, Nisar T; Study Group NIG Retro; Holland-Cunz S, Keck S. Associations of Mucosal Nerve Fiber Innervation Density with Hirschsprung-Associated Enterocolitis: A Retrospective Three-Center Cohort Study. *Eur J Pediatr Surg.* 2023 Aug;33(4):299-309. doi: 10.1055/a-1889-6355. Epub 2022 Jul 1. PMID: 35777734.
33. Khasanov R, Svoboda D, Tapia-Laliena MÁ, Kohl M, Maas-Omlor S, Hagl CI, Wessel LM, Schäfer KH. Muscle hypertrophy and neuroplasticity in the small bowel in short bowel syndrome. *Histochem Cell Biol.* 2023 Jul 3. doi: 10.1007/s00418-023-02214-4. Epub ahead of print. PMID: 37395792.
34. Heumüller-Klug S, Maurer K, Tapia-Laliena MÁ, Sticht C, Christmann A, Mörz H, Khasanov R, Wink E, Schulte S, Greffrath W, Treede RD, Wessel LM, Schäfer KH. Impact of cryopreservation on viability, gene expression and function of enteric nervous system derived neurospheres. *Front Cell Dev Biol.* 2023 Jun 12;11:1196472. doi: 10.3389/fcell.2023.1196472. PMID: 37377739; PMCID: PMC10291272.
35. Pahari M.P., Raman A., Bloomenthal A. et al. A novel approach for intestinal elongation using acellular dermal matrix: an experimental study in rats // *Transpl. Proc.* 2006. Vol. 38. P. 1849–1850.
36. Wang Z.Q., Watanabe Y., Toki A. Experimental assessment of small intestinal submucosa as a small bowel graft in a rat model // *J. Pediatr. Surgery.* 2003. Vol. 38. P. 1596–1601.
37. Nakase Y., Nakamura T., Kin S. [et al.] Endocrine cell and nerve regeneration in autologous in situ tissue-engineered small intestine // *J. Surg. Res.* 2007. Vol. 137. P. 61–68]. каркасы на основе гиалуроновой [Collins M.N., Birkinshaw C. Hyaluronic acid based scaffolds for tissue engineering: a review // *Carbohydrate polymers.* 2013. Vol. 92. P. 1262–1279.
38. Grikscheit T.C., Siddique A., Ochoa E.R. [et al.] Tissue-engineered small intestine improves recovery after massive small bowel resection // *Ann. Surg.* 2004. Vol. 240. P. 748–754
39. Muldashev E.R., Muslimov S.A., Vyalkov V.A., Galimova V.U., Nigmatullin R.T., Salikhov A.Yu., Selsky N.E., Kiiko Yu.I., Shangina O.R., Bulatov R.T., Musina L.A., Khasanov R.A., Kiiko M.Y. Biomaterial alloplant for regenerative surgery. Patent for the invention RU 2189257 C1, 09/20/2002. Application No. 2001127296/14 dated 10.10.2001.]

## ЮБИЛЕИ

### ДИНА ХАЛИМОВНА ХУНАФИНА (К 85-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



Известному отечественному инфекционисту, педагогу и ученому, доктору медицинских наук, профессору, заслуженн врачу РБ и РФ, отличнику здравоохранения МЗ РФ и РБ, врачу высшей категории, отличнику образования РБ, почетному заведующему кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета Дине Халимовне Хунафиной 10 ноября 2023 года исполнилось 85 лет.

Дина Халимовна родилась в селе Верхне-Кудашево Татышлинского района в семье лесничего. Она рано осталась без отца, он погиб на фронте под Ржевом в 1941 году. Мама Дины Халимовны Хазяр Мингазовна работала лесничим, прожила долгую (102 года) активную жизнь – и всю свою жизнь посвятила дочери и ее семье.

После окончания средней школы в Аскино Дина Халимовна поступила в Башкирский государственный медицинский институт. После его окончания в 1962 году в течение 5 лет Дина Халимовна работала инфекционистом в Иглинской ЦРБ, затем 3 года – заведующей инфекционным отделением ГКБ № 13. Более 50 лет, с 1970 года Дина Халимовна работает в Башкирском государственном медицинском университете сначала ассистентом, в последующем доцентом, с 1984 по 2012 годы – заведующим кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией. В 1980 году Дина Халимовна защитила кандидатскую диссертацию на тему «Состояние кислотно-щелочного равновесия и электролитного обмена в условиях корригирующей терапии у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом», а в 1995 году – докторскую диссертационную работу на тему «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (клинико-патогенетические аспекты)» под руководством академика РАМН, профессора Шуваловой Евгении Петровны. Все годы врачебной и педагогической деятельности проводила большую консультативную и организационно-методическую работу.

Дина Халимовна, чуткий, доброжелательный, справедливый руководитель, воспитала несколько поколений врачей-инфекционистов. С 1984 по 2012 годы Д.Х. Хунафина являлась председателем научно-медицинского общества инфекционистов РБ, главным внештатным инфекционистом МЗ РБ (1984-2003 гг.). Под ее руководством защищены 4 докторские и 18 кандидатских диссертаций. Она имеет 4 патента на изобретение, ею опубликовано 9 монографий в соавторстве, 68 методических пособий и 960 научных публикаций. В сентябре 2012 года кафедра реорганизована в кафедру инфекционных болезней с курсом ИДПО, которую возглавляет профессор Дамир Асхатович Валишин, ученик и преемник Дины Халимовны.

Дина Халимовна – неутомимый труженик, впечатляет ее стаж – 61 год врачебной и 53 года научно-педагогической деятельности. За заслуги в развитии медицины и многолетней научно-педагогической деятельности Д.Х. Хунафина отмечена многочисленными почетными грамотами РБ и РФ. Результаты ее исследований получили научное признание в стране и за рубежом. Дина Халимовна выступала с докладами на многих международных, всероссийских и республиканских конференциях.

Приоритетным направлением научно-исследовательской работы кафедры является изучение вопросов патогенеза, клинического течения и лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом совместно с другими кафедрами БГМУ (биохимии, фармакологии, факультетской терапии) и с Академией наук РБ. Коллектив кафедры принимает активное участие в выполнении комплексной региональной программы с Академией наук РБ «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: эпидемиология, разработка средств и методов профилактики, ранней диагностики и лечения». Также Дина Халимовна с сотрудниками кафедры занимается изучением новых противовирусных препаратов в лечении хронических гепатитов, бактериальных и вирусных инфекций. Она является членом Национального научного общества инфекционистов России, национальной медицинской палаты РБ, участником интернет-энциклопедии «Ученый России»

Дине Халимовне присвоено почетное звание академика РАЕ, «Основатель научной школы РАЕ «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Башкортостан».

Профессор Д.Х. Хунафина награждена дипломом за личные достижения в учебно-методической работе: «Лучший заведующий кафедрой» (2006, 2011, 2012 гг.), награждена дипломом Президиума АН РБ УНЦ РАН. Она является лауреатом государственной премии им. Н.Г. Терегулова за цикл работ «Ранняя диагностика, этиопатогенетическое лечение больных ГЛПС и реабилитация реконвалесцентов» (2004г.), награждена дипломом и поощрительной премией в номинации «Инфекционные болезни», дипломами «Золотой ПЕГАС» за активное участие в работе по клиническому исследованию препарата ML 16709 при лечении хронического гепатита С (2006-2007 гг.).

Профессор Д.Х. Хунафина в 2010 г. награждена дипломом «Заслуженный деятель науки и образования» РАЕ, нагрудными знаками РАЕ «Золотая кафедра России», «Лучшая кафедра БГМУ» (2011, 2012 гг.), медалями: имени Альфреда Нобеля и Вернадского. Европейская научно-промышленная палата наградила кафедру инфекционных болезней дипломом Европейского качества, а Дину Халимовну – золотой медалью, а также награждена дипломом «Почетный заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО» (2012), медалью «За верность профессии», дипломом «Самый активный пользователь социальных сетей» (2017г.), медалью им. И.Г. Кадырова «Ветеран труда».

Во время учебы в БГМИ Дина Халимовна встретила свою вторую половину – будущего хирурга, доктора медицинских наук, академика РАЕ, МТА, профессора Саубана Нурлыгаяновича Хунафина. Вместе они уже более 60 лет! Они создали крепкую семью и вырастили двух сыновей, которые продолжают их дело. Старший сын Марат Саубанович – хирург, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой скорой помощи, медицины катастроф с курсами термической травмы и трансфузиологии ИДПО БГМУ, которой долгие годы заведовал и работает профессором в настоящее время его отец. Второй сын Айрат Саубанович – кандидат медицинских наук, заместитель начальника отдела лицензирования и ведомственного контроля медицинской деятельности Минздрава РБ. Невестки Альфия Анваровна и Римма Ишмухаметовна тоже врачи, старшая внучка Алина Айратовна работает врачом-терапевтом функциональной диагностики в РКБ. Династия Хунафиных стала призером Республиканского конкурса «Трудовая летопись» в номинации «Старейшая династия» в 2019 году, награждена дипломом.

Дина Халимовна не только ученый, но и человек высочайшей культуры и нравственности, любит музыку, блестяще играет на башкирском инструменте – кубызе. Она полна энергии и встречает свой юбилей, продолжая активно обучать студентов и будущих специалистов здравоохранения.

Дину Халимовну отличает высокая эрудиция, интеллигентность, чуткость и скромность, готовность всегда прийти на помощь коллегам. Она пользуется заслуженным уважением сотрудников кафедры и клиники, признанием среди инфекционистов Башкортостана.

Мы, Ваши ученики и коллеги, поздравляем Вас, Дина Халимовна, с юбилеем, желаем долгих творческих лет жизни, здоровья, успехов во всех начинаниях, благодарных учеников и пациентов!

*Ректорат Башкирского государственного медицинского университета  
Коллектив кафедры инфекционных болезней  
с курсом ИДПО БГМУ,  
Редколлегия и коллектив редакции научно-практического журнала  
«Медицинский вестник Башкортостана»,*

## ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»

«Медицинский вестник Башкортостана» – регулярное рецензируемое научно-практическое медицинское издание, в котором публикуются оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, лекции, дискуссии, нормативные документы. Тематика всех указанных разделов отражает медицинскую специфику.

Редакция будет руководствоваться положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», так называемым Ванкуверским стилем. В связи с этим к печати будут приниматься статьи, оформленные в соответствии только с этими требованиями.

В редакцию должен быть направлен пакет следующих документов:

1. Официальное направление от учреждения
2. Статья (три экземпляра)
3. Резюме и ключевые слова
4. Сведения об авторах
5. Иллюстрации (при их наличии в статье)
6. CD-R(W) с информацией, указанной в пунктах 2-5

### Требования к оформлению документов

1. Статья должна сопровождаться направлением на имя главного редактора журнала на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

2. Оформление статьи.

- На первой странице одного экземпляра статьи в верхнем левом углу должна быть виза руководителя подразделения («в печать»), на последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантии авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Башкортостана».

- Объем оригинальной статьи не должен превышать 8 страниц машинописи. Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 пт (в таблицах междустрочный интервал 1 пт), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные поля – 20 мм.

- Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) инициалы и фамилию автора(ов); 3) название статьи (заглавными буквами); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) резюме (рус./англ.); 6) ключевые слова (рус./англ.); 7) введение; 8) материал и методы; 9) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 10) заключение (выводы); 11) список литературы. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

- Другие типы статей, такие как описание клинических наблюдений, обзоры и лекции, могут оформляться иначе.

- Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Исправления и пометки от руки не допускаются. Должна использоваться международная система единиц СИ.

- Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

- Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желательнее готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

- Список литературы следует размещать в конце текста рукописи. Рекомендуется использовать не более 15 литературных источников за последние 10 лет. Ссылку на литературный источник в тексте приводят в виде номера в квадратных скобках (например [3]).

Обязательным является оформление списка References, последовательность в котором должна совпадать с русскоязычным списком.

3. Оформление резюме осуществляется на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице (объем от 130 до 150 слов). Текст резюме на английском языке должен быть аутентичен русскому тексту. В начале страницы следует поместить название статьи, инициалы и фамилии авторов. Резюме должно быть достаточно информативным, чтобы по нему можно было судить о содержании статьи. Резюме должно отражать цели и задачи исследования, материал и методы, основные результаты (в том числе с цифровыми показателями) и выводы. Все аббревиатуры в резюме нужно раскрывать (несмотря на то, что они были раскрыты в основном тексте статьи). Под резюме после обозначения «ключевые слова» помещают от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний.

#### 4. Сведения об авторах.

На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество, место работы, должность, звание, полный адрес организации (кафедры), телефоны для оперативной связи и E-mail (при наличии) каждого автора. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

#### 5. Требования к иллюстрациям.

- Таблицы, диаграммы, рисунки и фотографии помещаются в текст статьи с соответствующими названиями (подрисуночными подписями), нумерацией и обозначениями. Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста, и наоборот.

- Иллюстрации публикуются в черно-белом варианте. Однако возможно их цветное исполнение по согласованию с редакцией. Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными.

- Дополнительно фотографии, отпечатанные на фотобумаге размером 10×15 см, представляются в 2-х экземплярах. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом без нажима указывается ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка, верх и низ обозначаются словами «верх» и «низ» в соответствующих местах.

- Кроме того, на CD-R(W) записывается электронный вариант фотографий (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC - \*.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение \*.jpg) в натуральную величину с расширением 300 dpi.

6. На CD-R(W) записывается электронная версия статьи (идентичная печатной) в формате rtf (название файла – фамилия первого автора), а также фотографии отдельными файлами.

- ✓ Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.

- ✓ Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи не возвращаются.

- ✓ Датой поступления статьи в редакцию считается дата поступления и регистрации в редакции печатной версии окончательного авторского оригинала с учетом всех внесенных изменений по замечаниям научного редактора.

- ✓ В одном номере публикуется не более двух статей одного автора.

- ✓ Стоимость публикации составляет 500 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата А4. Оплата за статью производится после положительного решения редакционной коллегии и уведомления авторов со стороны редакции.

- ✓ На страницах журнала предполагается размещение информации о медицинских и оздоровительных организациях, сведений о лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники.

- ✓ Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

- ✓ С примерами оформления статей и списка литературы (References) можно ознакомиться на сайте <http://www.mvb-bsmu.ru>

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.

Дата выхода 29.12.2023 г.

Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.  
Формат 60×84 <sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Усл.-печ. л. 11,16. Тираж 500 экз. Заказ № 69.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3  
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России