

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ «УФИМСКИЙ НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНЫ ТРУДА И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 19, № 3 (111) Май-Июнь 2024 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.Иошин (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.Логотова (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 Обертале (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, Республика Башкортостан,
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
доц. О.А. Майорова

Дата выхода: 25.06.2024
Формат 60×84 ¹/₈
Условных печатных листов – 11,63
Заказ № 56
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

© Издательство "ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России", 2024

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид,
либо воспроизведена любым способом без предварительного согласия издателя

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 19, Number 3 (111), May-June, 2024

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	Assoc. Prof. O.A. Mayorova
http://mvb-bsmu.ru/	

ISSN 1999-6209

© BSMU Publishing House, 2024

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

- А.Д. Головатая, В.П. Горелов, Ю.В. Суворова,
Э.Ф. Шарифутдинов, А.А. Сафронова, С.И. Горелов
**ЭМБОЛИЗАЦИЯ ПРОСТАТИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ КАК МЕТОД
ВОССТАНОВЛЕНИЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО МОЧЕИСПУСКА-
НИЯ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТА-
ТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И НАДЛОБКОВОМ ОТВЕДЕНИИ МОЧИ** 5
- А.Д. Golovataya, V.P. Gorelov, Yu.V. Suvorova,
E.F. Sharafutdinov, A.A. Safronova, S.I. Gorelov
**EMBOLIZATION OF PROSTATIC ARTERIES
AS A METHOD TO RESTORE URINATION IN BENIGN
PROSTATIC HYPERPLASIA AND SUPRAPUBIC URINARY
DRAINAGE**
- М.М. Кутлуев, Н.А. Григорьев, Р.И. Сафиуллин
**ИЗМЕНЕНИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ПОЧКИ У ПАЦИЕНТОВ В ДВУХ
ВОЗМОЖНЫХ ПОЗИЦИЯХ НА ОПЕРАЦИОННОМ СТОЛЕ –
VALDIVIA И VALDIVIA GALDAKAO** 10
- М.М. Kutluev, N.A. Grigoriev, R.I. Safiullin
**CHANGING KIDNEY POSITION IN PATIENTS
ON THE OPERATING TABLE – VALDIVIA AND VALDIVIA
GALDAKAO**
- Н.И. Никитин, И.В. Сахаутдинова, В.Ф. Аллаярова, Э.М. Зулкарнеева
**СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕДЕРЖАНИЯ
МОЧИ ПОСЛЕ ВЛАГАЛИЩНОЙ ЭКСТИРПАЦИИ МАТКИ** 15
- Н.И. Nikitin, I.V. Sakhautdinova, V.F. Allayarova, E.M. Zulkarneevea
**A METHOD OF SURGICAL TREATMENT OF URINARY
INCONTINENCE AFTER VAGINAL EXTIRPATION
OF THE UTERUS**
- Л.В. Савина, А.Г. Яшук, А.В. Масленников
**ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОДИНАМИКИ НИЖНЕГО
МАТОЧНОГО СЕКТОРА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ
РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ** 19
- Л.В. Savina, A.G. Yashchuk, A.V. Maslennikov
**CHARACTERISTICS OF THE LOWER UTERINE SEGMENT
HEMODYNAMICS DEPENDING ON THE PRESENCE
OF LABOR**
- Т.Р. Вильданов, В.В. Плечев,
Л.Г. Чудновец, М.С. Загидулина, Д.В. Плечева
**ВЛИЯНИЕ ВРЕМЕННЫХ ИНТЕРВАЛОВ НА
РАЗВИТИЕ ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ У
ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ** 22
- Т.Р. Vildanov, V.V. Plechev,
L.G. Chudnovets, M.S. Zagidulina, D.V. Plecheva
**INFLUENCE OF TIME INTERVALS ON THE DEVELOPMENT
OF HEMORAGIC TRANSFORMATION IN PATIENTS
WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE**
- Н.А. Демидова, Л.В. Волевач, Л.В. Габбасова, А.С. Салихова
**ОТНОШЕНИЕ К БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ
БЕСКАМЕННЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ В СОЧЕТАНИИ
С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА** 26
- Н.А. Demidova, L.V. Volevach, L.V. Gabbasova, A.S. Salikhova
**ATTITUDE TO THE DISEASE IN OVERWEIGHT PATIENTS
WITH NON-CALCULOUS CHOLECYSTITIS**
- Я.В. Маликова, Д.А. Валишин, Р.Т. Мурзабаева
**НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19)
У ВЗРОСЛЫХ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ** 29
- Ya.V. Malikova, D.A. Valishin, R.T. Murzabaeva
**NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)
IN ADULTS: CLINICAL AND LABORATORY FEATURES**
- Г.Я. Хисматуллина, Г.Р. Лурье, Л.Б. Галлямова
**ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТУПЕНЧАТОЙ ТЕРАПИИ
ПРЕПАРАТАМИ ЛЕВОКАРНИТИН И АЦЕТИЛКАРНИТИН
У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНОЙ АСТЕНИЕЙ** 34
- G.Ya. Khismatullina, G.R. Lurie, L.B. Galliamova
**STUDYING THE EFFECTIVENESS OF STEP THERAPY
WITH LEVOCARNITINE AND ACETYL-CARNITINE
IN PATIENTS WITH POST-COVID ASTHENIA**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- Н.А. Криштанова, К.Е. Кушвид, Л.Д. Игнатова
**ВЛИЯНИЕ СРЕДЫ РАСТВОРЕНИЯ НА ВЫСВОБОЖДЕНИЕ
ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ,
ДЕЗИНТЕГРИРУЕМЫХ В РОТОВОЙ ПОЛОСТИ** 39
- Н.А. Krishtanova, K.E. Kushvid, L.D. Ignatova
**INFLUENCE OF DISSOLUTION MEDIUM
ON THE ACTIVE SUBSTANCES' RELEASE
FROM THE ORODISPERSIBLE DOSAGE FORMS**
- А.С. Мельников, С.А. Мещерякова, А.В. Самородов
**СКРИНИНГ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ
N1-ГИДРАЗОНПРОПИЛПРОИЗВОДНЫХ ТИЕТАНОСДЕР-
ЖАЩИХ 6-МЕТИЛУРАЦИЛА** 43
- A.S. Melnikov, S.A. Meshcheryakova, A.V. Samorodov
**SCREENING OF WOUND-HEALING ACTIVITY OF N1-
HYDRAZONOPROPYL DERIVATIVES OF TIETHANE-
CONTAINING 6-METHYLURACIL**
- К.И. Кашфуллина, С.Р. Хасанова,
Н.В. Кудашкина, Ж.С. Токсанбаева, Т.В. Булгаков
**ИССЛЕДОВАНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И МИКРОСКОПИ-
ЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ И КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ
ШАЛФЕЯ СТЕПНОГО (SALVIA STEPPOSA SHOST)** 47
- K.I. Kashfullina, S.R. Khasanova,
N.V. Kudashkina, J.S. Toksanbayeva, T.V. Bulgakov
**STUDY OF MORPHOLOGY AND MICROSCOPIC
CHARACTERISTICS AND QUALITATIVE ANALYSIS
OF SALVIA STEPPOSA SHOST**

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

- Е.И. Грибкова, Е.А. Егоров
**ИНФОРМАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ,
ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИХ С ИНТЕРНЕТ-АПТЕКОЙ** 53
- E.I. Gribkova, E.A. Egorov
**INFORMATION SECURITY OF CONSUMERS
INTERACTING WITH ONLINE PHARMACY**

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- М.Ш. Кашаев, Д.Э. Эмирова
**КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
ДЕГЕНЕРАЦИЙ КСЕНОПРОТЕЗОВ ПРИ ОККЛЮЗИИ
БЕДРЕННО-ПОДКОЛЕННОГО СЕКТОРА** 57
- M.Sh. Kashaev, D.E. Emirova
**CLINICAL CASES OF SURGICAL
TREATMENT OF XENOPROSTHESES DEGENERATIONS
IN OCCLUSION OF THE FEMORAL-POPLITEAL SEGMENT**

- Р.З. Кадиров, Г.И. Гарипова
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВ РОГОВИЦЫ И ИХ ОСЛОЖНЕНИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ 61
R.Z. Kadyrov, G.I. Garipova
SURGICAL TREATMENT OF CORNEAL ULCERS AND THEIR COMPLICATIONS USING TRANSPLANTATION TECHNOLOGIES
- М.А. Кутлубаев, А.Р. Исанбаева, О.В. Лютлов, Т.Р. Галиуллин, А.Ш. Яппарова, М. Анант, С.Н. Иллариошкин
АУТОИММУННЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С АНТИ-LGII-АНТИТЕЛАМИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И КРАТКИЙ ОБЗОР) 65
M.A. Kutlubayev, A.R. Isanbaeva, O.V. Lyutov, T.R. Galiullin, A.Sh. Yapparova, M. Anant, S.N. Illarioshkin
ANTI-LGII-ANTIBODY AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS (CASE REPORT AND BRIEF REVIEW)
- Г.В. Асадуллина, Э.Г. Муталова, Г.Я. Камалтдинова, А.Э. Нигматуллина, З.Я. Рустямова, С.А. Фрид, Ф.С. Мусина, Л.И. Самигуллина, В.Р. Галаяудинова, Р.И. Садикова
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР РАЗВИТИЯ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ ПОЛЫРЕЗИСТЕНТНОЙ KLEBSIELLA PNEUMONIAE 70
G.V. Asadullina, E.G. Mutalova, G.Ya. Kamaltdinova, A.E. Nigmatullina, Z.Ya. Rustyamova, S.A. Frid, F.S. Musina, L.I. Samigullina, V.R. Galyautdinova, R.I. Sadikova
CLINICAL CASE OF PNEUMONIA CAUSED BY POLYRESISTANT KLEBSIELLA PNEUMONIAE

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев, Т.Р. Хамидуллин, М.Р. Бакеев
МИКРОБИОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ 75
V.N. Pavlov, M.F. Urmantsev, T.R. Khamidullin, M.R. Bakeev
BLADDER MICROBIOME AND BLADDER CANCER
- Ю.В. Шарифьянова, К.И. Еникеева, Г.А. Рафикова, А.А. Ванзин, Л.И. Калимуллина
МИКРОНН КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ НЕИНВАЗИВНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ 79
Yu.V. Sharifyanova, K.I. Enikeeva, G.A. Rafikova, A.A. Vanzin, L.I. Kalimullina
MICRONAS AS POTENTIAL NON-INVASIVE DIAGNOSTIC BIOMARKERS OF BLADDER CANCER
- А.Н. Россоловский, Д.А. Кондратьева, И.А. Крючков, М.Л. Чехонацкая
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ 86
A.N. Rossolovskiy, D.A. Kondrat'eva, I.A. Kryuchkov, M.L. Chekhonatskaya
MODERN IDEAS ABOUT THE ETIOLOGY OF UROLITHIASIS
- Р.Р. Ибрагимова, Е.А. Лопухова, Р.В. Кутлугаров, Г.М. Идрисова, Р.Т. Мухамадеева
ДИАГНОСТИКА ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ ПОМОЩИ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА 92
R.R. Ibragimova, E.A. Lopukhova, R.V. Kutluyarov, G.M. Idrisova, R.T. Mukhamadeeva
DIAGNOSIS OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION USING ARTIFICIAL INTELLIGENCE
- ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»** 98

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.65
© Коллектив авторов, 2024

А.Д. Головатая^{1,2}, В.П. Горелов^{1,2}, Ю.В. Суворова^{1,3},
Э.Ф. Шарафутдинов^{1,2}, А.А. Сафронова², С.И. Горелов^{1,2}

ЭМБОЛИЗАЦИЯ ПРОСТАТИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ КАК МЕТОД ВОССТАНОВЛЕНИЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО МОЧЕИСПУСКАНИЯ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И НАДЛОБКОВОМ ОТВЕДЕНИИ МОЧИ

¹ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова
ФМБА России», г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Эмболизация простатических артерий (ЭПА) – рентген-эндоваскулярный метод лечения симптомов нижних мочевыводящих путей. В отечественной литературе нет публикаций о применении ЭПА у пациентов с надлобковым отведением мочи с целью восстановления самостоятельного мочеиспускания, а в зарубежной имеются малочисленные публикации, основанные на небольшом клиническом материале.

Цель исследования. Оценить эффективность эмболизации простатических артерий для восстановления самостоятельного мочеиспускания у пациентов с надлобковым отведением мочи, выполненным по поводу острой задержки мочи на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Материал и методы. С марта 2021 года по ноябрь 2023 года 10 пациентам с надлобковым отведением мочи выполнена ЭПА. Оценка эффективности оценивалась через 4-6 недель, 6 и 12 месяцев после эмболизации. Средний возраст пациентов составил 68,5±7,1 года, средний объем предстательной железы – 153±68,1 см³.

Результаты. Всем больным выполнена ЭПА с обеих сторон. Интра- и послеоперационных осложнений не наблюдалось. У 7 (70%) больных восстановилось самостоятельное мочеиспускание через 4-6 недель: Qmax 10,8±3 мл/с, а объем остаточной мочи – 29±22 мл. Через 12 месяцев ни у одного из больных не было отмечено ухудшения мочеиспускания: Qmax – 12,0±1,6 мл/с.

Ключевые слова: эмболизация простатических артерий, надлобковое отведение мочи, острая задержка мочеиспускания, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, постоянный уретральный катетер.

A.D. Golovataya, V.P. Gorelov, Yu.V. Suvorova,
E.F. Sharafutdinov, A.A. Safronova, S.I. Gorelov

EMBOLIZATION OF PROSTATIC ARTERIES AS A METHOD TO RESTORE URINATION IN BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA AND SUPRAPUBIC URINARY DRAINAGE

Prostatic artery embolization (PAE) is an X-ray endovascular method for treating lower urinary tract symptoms. The use of PAE in patients with suprapubic urinary diversion in order to restore natural urination has not been described in the domestic literature, and in foreign literature there are only few publications based on small clinical material.

The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of prostatic artery embolization to restore natural urination in patients with suprapubic urinary diversion performed for acute urinary retention due to benign prostatic hyperplasia.

Material and methods. From March 2021 to November 2023, PAE was performed in 10 patients with suprapubic urinary diversion. Efficacy was assessed at 4–6 weeks, 6 and 12 months after embolization. The average age was 68.5±7.1 years old, the average prostate volume was 153±68.1 cm³.

Results. All patients underwent PAE on both sides. No intra- or postoperative complications were observed. In 7 (70%) patients, natural urination restored after 4-6 weeks: Qmax 10.8±3 ml/s, and residual urine volume – 29±22 ml. After 12 months, no one reported worsening urination: Qmax – 12.0±1.6 ml/s

Key words: embolization of prostatic arteries, suprapubic urinary diversion, acute urinary retention, benign prostatic hyperplasia, indwelling urethral catheter.

Острая задержка мочеиспускания (ОЗМ) наблюдается у 10% мужчин старше 70 лет и является одним из самых частых осложнений в урологической практике [1]. Среди причин развития ОЗМ свыше 53% случаев приходится на долю доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) [2]. При неэффективности консервативного лечения ОЗМ единственным выходом является надлобковое отведение мочи [3,4].

Наличие цистостомического дренажа существенно снижает качество жизни пациентов и является постоянным источником инфекции мочевыводящей системы. «Золотым стандартом» лечения инфравезикальной обструкции и восстановления самостоятельного мочеиспускания является хирургическое лечение [5]. Однако оперативное лечение ДГПЖ не всегда возможно выполнить коморбидным пациентам с тяжелой сопутствующей патоло-

гией, в том числе в связи с необходимостью применения им анестезиологического пособия. Кроме этого, существует риск развития таких осложнений, как недержание мочи, стриктура уретры, нарушение эякуляции [6].

Эмболизация простатических артерий – современный миниинвазивный метод, эффект которого основан на развитии ишемического некроза железистой ткани предстательной железы (ПЖ), что ведет к снижению выраженности инфравезикальной обструкции и интенсивности проявлений симптомов нижних мочевых путей (СНМП) за счет уменьшения объема железы [7].

Цель исследования – оценить эффективность эмболизации простатических артерий для восстановления самостоятельного мочеиспускания у пациентов с надлобковым отведением мочи, выполненным по поводу ОЗМ на фоне ДГПЖ.

Материал и методы

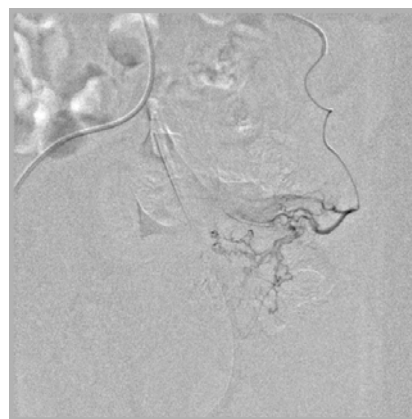
С марта 2021 года по ноябрь 2023 года в ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова ФМБА России» (г. Санкт-Петербург) проходили лечение 10 пациентов, которым в связи с ОЗМ, развившейся на фоне ДГПЖ, была выполнена троакарная цистостомия, а затем произведена ЭПА с целью восстановления самостоятельного мочеиспускания.

Средний возраст пациентов составил $68,5 \pm 7,1$ года, средний объем предстательной железы – $153 \pm 68,1$ (от 61 до 249) см^3 . Обращает на себя внимание сопутствующая патология у данных пациентов: постоянная форма фибрилляции предсердий, ожирение III степени, дыхательная и сердечная недостаточность и анкилозирующий спондилит.

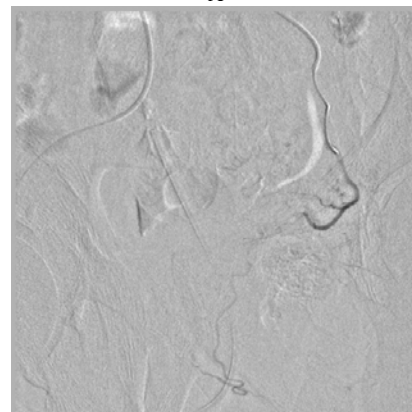
В связи с высоким риском тромбоэмболических осложнений за 12 часов до ЭПА пациентам вводился препарат из группы низкомолекулярных гепаринов (эноксапарин натрия 0.4 мл). За час до процедуры производились замена цистостомического дренажа и промывание мочевого пузыря.

Всем пациентам выполнена двусторонняя эмболизация простатических артерий из трансфemorального доступа, использовались микроэмболы PVA 150-250 мкм. На контрольных ангиограммах васкуляризация в проекции ПЖ не определялась (рис. 1 и 2).

С первых суток после эмболизации пациенты получали антибактериальную терапию препаратами из группы фторхинолонов (левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки 7 дней) и НПВС в виде ректальных свечей (кетопрофен 100 мг 7 дней).

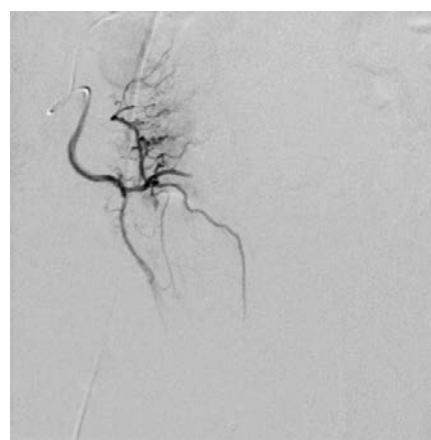


А

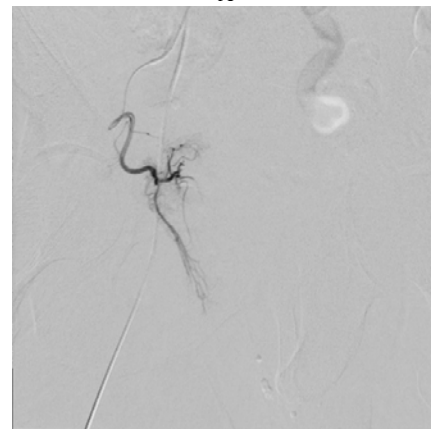


Б

Рис. 1. Ангиограммы простатических артерий (ПА): А – этап селективной эмболизации левой ПА; Б – левая ПА после эмболизации



А



Б

Рис. 2. Ангиограммы простатических артерий: А – этап селективной эмболизации правой ПА; Б – правая ПА после эмболизации

Давящая повязка с места пункции удалялась через сутки после процедуры. После выписки из стационара пациенты начинали прием альфа-адреноблокаторов (тамсулозин 0.4 мг 1 раз в сутки) и предпринимали попытки самостоятельного мочеиспускания.

Оценка результатов лечения проводилась на амбулаторном этапе через 4-6 недель после выполнения ЭПА, а затем через 6 и 12 месяцев. Анализировали динамику изменения объема простаты и показатели уродинамики: максимальная скорость мочеиспускания (Q_{max}), объем остаточной мочи (ООМ).

Полученные данные вносились в электронную базу данных в программе Microsoft Office Excel (Microsoft Corp., США). Методы расчета для описательных статистик: среднее стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения для количественных показателей. Для оценки достоверности использовался критерий Стьюдента для связанных выборок. Значение P менее 0,05 считалось статистически значимым. Статистическую обработку данных выполняли в программе IBM SPSS Statistica 25 (StatSoft Inc., IBM SPSS Corp., США).

Результаты

Интраоперационные и послеоперационные осложнения ЭПА (в первую очередь – гематомы и кровотечение из места пункции) не отмечены. Среднее время госпитализации составило 4,5 (от 4 до 10) суток. За время пребывания в стационаре у 3 (30%) мужчин развилась умеренная макрогематурия, которая купировалась самостоятельно.

При первом контрольном обследовании пациентов (через 4-6 недель) отмечена тенденция к уменьшению объема ПЖ: $117,1 \pm 51,4$ куб. см, при исходном объеме $153 \pm 68,1$ куб. см. Через 6 и 12 месяцев средний объем железы составил $102,5 \pm 41,6$ (от 45 до 160) и $90,6 \pm 33$ (от 45 до 147) $см^3$ соответственно (рис. 3).

Несмотря на прослеживаемую динамику, статистически достоверного уменьшения объема предстательной железы за весь период наблюдения не отмечено ($p > 0.05$).

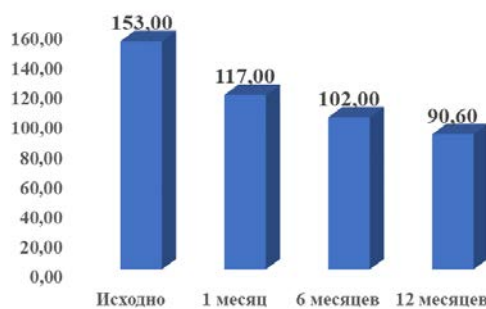


Рис. 3. Динамика среднего объема предстательной железы после ЭПА, куб.см (n=10)

Самостоятельное мочеиспускание восстановилось у 7 (70%) из 10 мужчин, из них у 3 пациентов – на 16-е, у 1 – на 18-е, еще у 3 – на 25-27-е сутки, что послужило поводом для удаления надлобкового дренажа. Среднее значение максимальной скорости мочеиспускания (Q_{max}) у этих мужчин через 4-6 недель после ЭПА составило $10,8 \pm 3$ (от 6,2 до 15,8) мл/с, объем остаточной мочи – 29 ± 22 (от 0 до 55) мл, средний объем предстательной железы – $120,5 \pm 54,5$ (от 46 до 167) $см^3$.

Качество мочеиспускания, достигнутое после ЭПА, сохранялось у пациентов на протяжении всего периода наблюдения. При оценке уродинамики через 6 месяцев Q_{max} составила $11,86 \pm 1,95$ (от 9 до 15) мл/с, ООМ – $18,3 \pm 6,3$ (от 0 до 35) мл. Через 12 месяцев ни в одном из случаев не было отмечено ухудшения показателей, зафиксированных на предыдущих сроках: Q_{max} – $12,0 \pm 1,6$ (от 11 до 16) мл/с, ООМ – $11,4 \pm 10$ (от 0 до 30) мл (табл. 2). Объем предстательной железы через 6 и 12 месяцев составил 102 ± 42 (от 45 до 160) $см^3$ и 86 ± 27 (от 45 до 126) $см^3$ соответственно (см. таблицу).

Самостоятельное мочеиспускание не восстановилось у 3 (30%) пациентов в течение всего периода наблюдения, несмотря на уменьшение объема предстательной железы. У этих мужчин был отмечен интрапузырный рост предстательной железы – выраженная «средняя доля» по данным УЗ-исследования (рис. 4).

Таблица

Динамика оцениваемых показателей на разных сроках наблюдения в группе пациентов (n=7), у которых после ЭПА восстановилось самостоятельное мочеиспускание

Показатель	Срок			
	Исходное	1 месяц	6 месяцев	12 месяцев
Объем ПЖ, $см^3$	$157,6 \pm 82,1$ (от 61 до 293)	$120,5 \pm 54,5$ (от 46 до 167)	$102,0 \pm 42,0$ (от 45 до 160)	$86,0 \pm 27,0$ (от 45 до 126)
Q_{max} , мл/с	-	$10,8 \pm 3$ (от 6,2 до 15,8)	$11,86 \pm 1,95$ (от 9 до 15)	$12,0 \pm 1,6$ (от 11 до 16)
ООМ, мл	-	$29,0 \pm 22,0$ (от 0 до 50)	$18,3 \pm 16,3$ (от 0 до 35)	$11,4 \pm 10,0$ (от 0 до 30)



Рис. 4. УЗ-картина предстательной железы у пациентов со «средней долей»

Обсуждение

Острая задержка мочеиспускания остается одним из самых частых осложнений доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Надлобковое отведение мочи доставляет пациентам физический и психологический дискомфорт, оказывает отрицательное влияние на качество жизни и является источником инфекции мочевыводящих путей. Наличие надлобкового свища требует регулярного ухода и смены дренажа. В случае невозможности выполнения оперативного лечения ДГПЖ мочепузырный свищ остается пожизненно.

Возросший интерес к эмболизации послужил поводом оценки ее эффективности не только у пациентов, страдающих симптомами нижних мочевых путей, но и у пациентов с надлобковым отведением мочи или постоянным уретральным катетером, установленным по поводу ОЗМ, обусловленной доброкачественной гиперплазией. Учитывая современную тенденцию к поиску миниинвазивных методов лечения ДГПЖ, изучение возможностей ЭПА вполне оправдано.

Одна из самых ранних работ, посвященных применению ЭПА у мужчин с постоянным уретральным катетером, установленным с целью купирования ОЗМ, опубликована Francisco C. Carnevale и соавт. в 2013 году [8]. В исследовании приняли участие 11 пациентов. Самостоятельное мочеиспускание восстановилось у 10 (91%), из них в сроки от 4 до 25 суток после ЭПА. Аналогичные данные представлены в работе 2016 года Simon Chun Ho Yu и соавт. В результате двусторонней ЭПА из 16 пациентов с постоянным

уретральным катетером самостоятельное мочеиспускание восстановилось через 2 недели у 14 (87,5%) [9].

Alberto G. Kenny и соавт. (2019 г.) представили результаты применения ЭПА при ОЗМ у 20 пациентов с уретральным катетером. Самостоятельное мочеиспускание восстановилось у 15 (75%) мужчин в среднем через 2 недели, у 1 (6,7%) из них развилась повторная задержка мочеиспускания и ему была выполнена трансуретральная резекция ПЖ. Через 6 месяцев 9 (64%) пациентов с восстановленным после ЭПА самостоятельным мочеиспусканием не принимали никаких урологических препаратов, 3 (21,4%) продолжали прием альфа-адреноблокаторов, 2 (14,2%) – альфа-адреноблокаторы в сочетании с ингибиторами 5-альфа редуктазы [10].

Bing Yuan и соавт. в 2021 г. опубликовали результаты ЭПА у 76 больных ДГПЖ с постоянным уретральным катетером или цистостомическим дренажем, установленным по поводу ОЗМ. Удаление катетера производили на 3-и сутки после эмболизации. Самостоятельное мочеиспускание восстановилось у 70 (92,1%) пациентов. Двоим пациентам после неудачных попыток удаления катетера через месяц выполнена повторная эмболизация. Самостоятельное мочеиспускание восстановилось только на 49-е и 55-е сутки [11].

Результаты применения ЭПА у 88 мужчин с постоянным уретральным катетером опубликовали в 2023 г. Antoine Marchi и соавт. Через 1 месяц самостоятельное мочеиспускание было восстановлено у 72 (82%) пациентов. У 16 (18%) мужчин развилась повторная ОЗМ. При наблюдении в течение 74 месяцев самостоятельное мочеиспускание сохранялось у 58 (66%) мужчин. Рецидив задержки мочеиспускания наблюдался в среднем через $16,2 \pm 12,2$ месяца после эмболизации, что потребовало выполнения трансуретральной резекции предстательной железы [12].

Таким образом, имеющиеся малочисленные публикации свидетельствуют о возможности применения ЭПА для восстановления мочеиспускания у определенной категории пациентов с надлобковым отведением мочи, однако процент эффективных эмболизаций по данным разных авторов значительно отличается. Отсутствуют убедительные данные об эффективности в зависимости от одно- или двусторонней ЭПА. Считается, что выполнение эмболизации с двух сторон приводит к более выраженному эффекту [13,14], однако имеются публикации, опровергающие это утверждение [12]. Различаются данные

относительно длительности эффекта эмболизации: существуют наблюдения ухудшения мочеиспускания после ЭПА в период от 1 года до 5 лет [15].

Собственный начальный опыт ЭПА у больных с надлобковым отведением мочи показал достаточную ее эффективность: самостоятельное мочеиспускание восстановилось у 70% пациентов и сохранялось без ухудшения его качества на протяжении одного года. Одним из основных преимуществ ЭПА явился приемлемый профиль безопасности. Одним из недостатков эмболизации следует отметить использование нефротоксичного контрастного вещества, ограничивающего его применения у пациентов со сниженной функцией почек. Технические затруднения выполнения ЭПА могут возникнуть при выраженном атеросклерозе сосудов малого таза.

Заключение. Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод о том, что эмболизация простатических артерий – безопасный и достаточно эффективный (70%) метод восстановления нарушенной уродинамики нижних мочевыводящих путей при ДГПЖ, в том числе и у пациентов с надлобковым отведением мочи. Однако на основании полученных результатов следует предположить, что ЭПА малоэффективна при наличии «средней доли» предстательной железы.

В некоторых случаях ЭПА может выступать в качестве рациональной альтернативы хирургическим методам лечения ДГПЖ у строго определенной категории пациентов.

Малочисленность исследований и противоречивость данных результатов ЭПА требуют дальнейших исследований с целью определения роли и места эмболизации у больных ДГПЖ.

Сведения об авторах статьи:

Головатая Анна Дмитриевна – аспирант кафедры урологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, м.н.с., уролог ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России. Адрес: 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4. E-mail: annasw612@yandex.ru.

Горелов Виктор Павлович – к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, гл. врач ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России. Адрес: 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4. E-mail: vrgorelov@gmail.com.

Суворова Юлия Владимировна – д.м.н., зав. отделением рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии НМИЦ им. В.А. Алмазова. Адрес: 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4. E-mail: juliavsuvorova@mail.ru.

Шарафутдинов Эльдар Фаридович – ассистент кафедры урологии СПбГПМУ, уролог отделения урологии ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России. Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2. E-mail: sharafel@gmail.com.

Сафронова Анастасия Андреевна – ординатор кафедры урологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2. E-mail: safranasty@gmail.com.

Горелов Сергей Игоревич – д.м.н., зав. отделением урологии ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Адрес: 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4. E-mail: s_gorelov@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Dougherty, JM. Male Urinary Retention: Acute and Chronic / JM Dougherty, SW Leslie, NR Aeddula // 2024, Apr 20. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024, Jan-. PMID: 30860734.
- Serlin, DC. Urinary Retention in Adults: Evaluation and Initial Management / DC Serlin, JJ Heidelbaugh, JT Stoffel // Am Fam Physician. – 2018, Oct. 15 – Vol. 98, N 8. – P. 496-503. PMID: 30277739.
- Billet, M. Urinary Retention / M. Billet, TA. Windsor // Emerg Med Clin North Am. – 2019, Nov. – Vol. 37, N 4. – P. 649-660.
- Gelber, J. Management of acute urinary retention in the emergency department / J. Gelber, A. Singh // Emerg Med Pract. - 2021, Mar. - Vol. 23, N 3. - P. 1-28. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33617212.
- Management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia (BPH): AUA Guideline amendment 2023 / JS Sandhu [et al.] // J Urol. –2023.–Vol.10.https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003698
- Теодорович, О.В. Осложнение трансуретральной резекции предстательной железы (случай из практики) / О.В. Теодорович, С.А. Давлатбиев // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2017. – № 1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/oslozhenie-transuretralnoy-rezeksii-predstatelnoy-zhelezy-sluchay-iz-praktiki (дата обращения: 22.05.2024).
- The histology of prostate tissue following prostatic artery embolization for the treatment of benign prostatic hyperplasia / G. Camara-Lopes. [et al.] // Int. Braz. J. Urol. – 2013. – Vol. 39, N.2. – P. 222-227
- Quality of life and clinical symptom improvement support prostatic artery embolization for patients with acute urinary retention caused by benign prostatic hyperplasia / F.C. Camevale [et al.] // J Vasc Interv Radiol. – 2013, Apr. – Vol. 24, N 4. – P. 535-42. doi: 10.1016/j.jvir.2012.12.019.
- Prostate Artery Embolization for Complete Urinary Outflow Obstruction Due to Benign Prostatic Hypertrophy / S.C. Yu [et al.] // Cardiovasc Intervent Radiol. – 2017, Jan. – Vol. 40, N 1. – P. 33-40. doi: 10.1007/s00270-016-1502-3.
- Prostate Artery Embolization in Patients With Acute Urinary Retention / AG Kenny [et al.] // Am J Med. – 2019, Nov. – Vol. 132, N 11. – P. e786-e790.
- Prostatic Artery Embolization to Achieve Freedom from Catheterization in Patients with Acute Urinary Retention Caused by Benign Prostatic Hyperplasia / B. Leng [et al.] // J Vasc Interv Radiol. – 2021, Jul. – Vol. 32, N 7. – P. 1062-1067. doi: 10.1016/j.jvir.2021.03.530.
- Long-term outcomes of prostate artery embolization for acute urinary retention: An analysis of 88 patients / Marchi A [et al.] // Diagn Interv Imaging. – 2023, Jun. – Vol. 104, N 6. – P. 292-296. doi: 10.1016/j.diii.2023.01.012.
- Effect of superselective prostatic artery embolization on benign prostatic hyperplasia / Y. Tang [et al.] // Abdom Radiol (NY). – 2021, Apr. – Vol. 46, N 4. – P. 1726-1736. doi: 10.1007/s00261-020-02782-2.
- Prostatic Artery Embolization for the Treatment of Benign Prostate Hyperplasia: Initial Experience From Bahrain / W Hamed Ibrahim [et al.] // Cureus. – 2022, Feb 25. – Vol. 14, N 2. – P. e22593. doi: 10.7759/cureus.22593.
- Xu, ZW. Long-Term Efficacy and Recurrence Prediction of Prostatic Artery Embolization for Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia / Xu ZW, Zhou CG, Tian W, Shi HB, Liu S. // Cardiovasc Intervent Radiol – 2022, Dec. – Vol. 45, N 12. – P. 1801-1809.

REFERENCES

- Dougherty JM, Aeddula NR. Male Urinary Retention. 2022 Aug 10. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30860734. (in Engl)

2. Serlin DC, Heidelbaugh JJ, Stoffel JT. Urinary Retention in Adults: Evaluation and Initial Management. *Am Fam Physician*. 2018 Oct 15;98(8):496-503. (in Engl)
3. Billet M, Windsor TA. Urinary Retention. *Emerg Med Clin North Am*. 2019 Nov;37(4):649-660. (in Engl)
4. Gelber J, Singh A. Management of acute urinary retention in the emergency department. *Emerg Med Pract*. 2021 Mar;23(3):1-28. (in Engl)
5. Sandhu JS, Bixler BR, Dahm P, et al. Management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia (BPH): AUA Guideline amendment 2023. *J Urol*. 2023. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003698> (in Engl)
6. Teodorovich O.V., Davlatbiev S.A. Complication of transurethral resection of the prostate (case report). *Bulletin of new medical technologies*. Electronic edition. 2017;1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/oslozhenie-transuretralnoy-rezektzii-predstatelnoy-zhelezy-sluchay-iz-praktiki> (date of access: 05.22.2024). (in Russ)
7. Camara-Lopes, G. [et al.] The histology of prostate tissue following prostatic artery embolization for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Int. Braz. J. Urol*. 2013;39(2):222-227 DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.02.11 (in Engl)
8. Carnevale FC, da Motta-Leal-Filho JM, Antunes AA, Baroni RH, Marcelino AS, Cerri LM, Yoshinaga EM, Cerri GG, Srougi M. Quality of life and clinical symptom improvement support prostatic artery embolization for patients with acute urinary retention caused by benign prostatic hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol*. 2013 Apr;24(4):535-42. doi: 10.1016/j.jvir.2012.12.019. (in Engl)
9. Yu SC, Cho CC, Hung EH, Chiu PK, Yee CH, Ng CF. Prostate Artery Embolization for Complete Urinary Outflow Obstruction Due to Benign Prostatic Hypertrophy. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017 Jan;40(1):33-40. doi: 10.1007/s00270-016-1502-3. (in Engl)
10. Kenny AG, Pellerin O, Amouyal G, Desgranchamps F, Méria P, De Gouvello A, Dariane C, Déan C, Pereira H, Thiounn N, Sapoval M. Prostate Artery Embolization in Patients With Acute Urinary Retention. *Am J Med*. 2019 Nov;132(11):e786-e790. (in Engl)
11. Leng B, Zhou CG, Liu S, Xu ZW, Tian W, Shi HB. Prostate Artery Embolization to Achieve Freedom from Catheterization in Patients with Acute Urinary Retention Caused by Benign Prostatic Hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol*. 2021 Jul;32(7):1062-1067. doi: 10.1016/j.jvir.2021.03.530. (in Engl)
12. Marchi A, Pellerin O, Querub C, Ahmar MA, Gaeta AD, Déan C, Meria P, Thiounn N, Sapoval M, Boeken T. Long-term outcomes of prostate artery embolization for acute urinary retention: An analysis of 88 patients. *Diagn Interv Imaging*. 2023 Jun;104(6):292-296. doi: 10.1016/j.diii.2023.01.012. (in Engl)
13. Tang Y, Zhang JH, Zhu YB, Wu SJ, Cai SL, Zhou YF, Qian X, Luo JW, Fang ZT. Effect of superselective prostatic artery embolization on benign prostatic hyperplasia. *Abdom Radiol (NY)*. 2021 Apr;46(4):1726-1736. doi: 10.1007/s00261-020-02782-2. (in Engl)
14. Hamed Ibrahim W, Abduljawad H, Mohamed H, Jamsheer N, Elsayed Elnaggar M. Prostatic Artery Embolization for the Treatment of Benign Prostate Hyperplasia: Initial Experience From Bahrain. *Cureus*. 2022 Feb 25;14(2):e22593. doi: 10.7759/cureus.22593. (in Engl)
15. Xu ZW, Zhou CG, Tian W, Shi HB, Liu S. Long-Term Efficacy and Recurrence Prediction of Prostatic Artery Embolization for Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2022 Dec;45(12):1801-1809. (in Engl)

УДК 616.613-003.7

© М.М. Кутлуев, Н.А. Григорьев, Р.И. Сафиуллин, 2024

М.М. Кутлуев¹, Н.А. Григорьев^{2,3}, Р.И. Сафиуллин⁴
**ИЗМЕНЕНИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ПОЧКИ
 У ПАЦИЕНТОВ В ДВУХ ВОЗМОЖНЫХ ПОЗИЦИЯХ
 НА ОПЕРАЦИОННОМ СТОЛЕ – VALDIVIA И VALDIVIA GALDAKAO**

¹Медицинский Центр «Консультант» ООО «Медрейд», г. Тула

²АО «Европейский медицинский центр», г. Москва

³ЧУ ДПО «Медицинская школа ЕМС», г. Москва

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова», г. Москва

Цель исследования. Сравнить изменения положения почки в позициях пациента на спине Valdivia и Valdivia Galdakao (GMSV) для выбора оптимального направления пункции таргетной чашечки почки.

Материал и методы. Проведено исследование, включавшее 30 человек. Всем пациентам были проведены неконтрастная и контрастная урография.

Результаты. Общее среднее расстояние между чашечками и точкой пункции в разных положениях пациента составляло 96,1 (±18,7) мм на спине против 103,7 (±23,2) мм на боку (p<0,04). Отмечалось уменьшение толщины почки в положении GMSV правой почки в области верхней чашечки, средней чашечки и нижней чашечки на 4,6, 5,9, 7,4 мм соответственно; левой почки на 0,8, 1,1, 3,6 мм (соответственно). Отмечалось уменьшение угла в аксиальной проекции по отношению к горизонтали в правой почке в/ч, с/ч, н/ч на 12,5°, 7,4°, 8,1° соответственно; в левой почке на 4,2°, 7,5°, 15,7° соответственно.

Определены увеличение длины доступа к чашечке и уменьшение толщины почки при повороте пациента. Угол доступа стал более острым в положении пациента на боку. Изменение показателей было незначительным и возможность чрескожной нефролитотрипсии в позиции GMSV сохранена.

Заключение. Компьютерная томография с контрастированием позволяет определить точность и безопасность пункции таргетной чашечки. Уменьшение толщины почки в положении GMSV предполагает уменьшения потенциальной травмы почки. Незначительное смещение почки в позиции GMSV позволяет широко рекомендовать при чрескожной нефролитотрипсии.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, чрескожная нефролитотрипсия, положение Galdakao-modified supine Valdivia position (GMSV).

М.М. Kutluev, N.A. Grigoriev, R.I. Safiullin
**CHANGING KIDNEY POSITION IN PATIENTS ON
 THE OPERATING TABLE - VALDIVIA AND VALDIVIA GALDAKAO**

Purpose. To compare the changes of the kidney position in patient posed on the back in Valdivia and Galdakao-modified supine Valdivia (GMSV) in order to select the optimal direction for puncture of the targeted kidney calix.

Material and methods. The study was conducted on 30 people. All patients underwent non-contrast and contrast urography.

Results. The total average distance between the calix and the puncture point in different positions was 96.1 (±18.7 mm) on the back versus 103.7 (±23.2 mm) on the GMSV (p<0.04). There was a decrease in thickness in the GMSV position of the right kidney

in the area of upper calix, middle calix, lower calix by 4.6, 5.9, 7.4 mm (respectively); on the left kidney by 0.8, 1.1, 3.6 mm (respectively). There was a decrease in the angle in the axial projection relative to the horizontal in the right kidney in upper, middle, lower calices by 12.5°, 7.4°, 8.1° (respectively); in the left kidney by 4.2°, 7.5°, 15.7° (respectively).

An increase in the length of access to the calix, a decrease in the thickness of the kidney during patient's rotation were determined. The angle of access became sharper in the side position. The changes in kidney was insignificant in the GMSV position and percutaneous nephrolithotripsy was still possible.

Conclusion. CT urography allows to determine the accuracy and safety of puncture of the targeted calix. Reduced thickness of the kidney in the GMSV position suggests a reduction in potential kidney injury. A slight displacement of the kidney in the GMSV position allows it to be widely recommended for PNL.

Key words: urolithiasis, percutaneous nephrolithotripsy, Galdakao-modified supine Valdivia position (GMSV).

Чрескожная нефролитотрипсия (ЧНЛТ), разработанная в 70-х годах XX столетия, является «золотым стандартом» лечения крупных и коралловидных камней в почках [1]. Впервые в 1955 г. описанная техника перкутанного доступа к почке в положении пациента на животе двадцатью годами позже использовалась для разработки техники чрескожной нефролитотрипсии [2]. Считалось, что выполнение ЧНЛТ на животе является оптимальным положением пациента на операционном столе для выполнения доступа к верхним мочевым путям. Однако присутствующие недостатки данного положения больного – необходимость переворота пациента на живот после установки мочеточникового катетера, противопоказание применения позиции на животе пациентам с ожирением, тяжелыми сердечно-сосудистыми, легочными и другими заболеваниями – привели к разработке техники пункции чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) в положении пациента на спине [3,4].

Испанский уролог G. Valdivia Uria и соавт. в 1987 году впервые сообщили о возможности выполнения ЧНЛТ в положении пациента на спине, а результаты проведенного анализа пациентов за 11 лет [5] показали следующие преимущества естественного положения во время операции: удобное положение для пациента, увеличенное расстояние между почкой и соседними органами, возможность одномоментного перкутанного и трансуретрального доступов к ЧЛС, снижение времени операции в связи с отсутствием необходимости переворота больного [6]. В дальнейшем эта позиция была модифицирована другим испанским урологом Gaspar Ibarluzea таким образом, чтобы получить возможность доступа к верхним мочевым путям как антеградно, так и ретроградно. Позиция получила название по наименованию города, где работал G. Ibarluzea - Galdako-Modified Valdivia Position (GMSV), а клиническое её применение показало, что в опытных руках хирурга-уролога выявляется меньшее количество осложнений по сравнению с классической позицией на животе [7].

При сравнении положений на животе и на спине выявлено, что риск повреждения

толстой кишки меньше при положении пациента на спине, так как в отсутствие компрессии на брюшную стенку все окружающие почку органы расположены от неё дальше, чем при положении на животе [8]. Риск кровотечения выше при операции больного в положении на животе, так как происходит сдавление почечной вены [9].

Основными ограничениями для ЧНЛТ в положении больного на спине являются:

- не всегда удобна пункция задних чашечек из-за ограничения движений нефроскопа;
- трудности пункции верхней чашечки, а также множественных пункционных доступов;
- высокая подвижность почки, представляющая определённые трудности при бужировании, способствует формированию более длинного нефростомического хода по сравнению с положением пациента на животе;
- низкое внутрилоханочное давление, связанное с наклоном амплаци-трубки вниз, что является благоприятным фактором с точки зрения профилактики лоханочно-почечных рефлюксов и развития инфекционно-воспалительных осложнений, но при этом не всегда позволяет наполнить ирригационным раствором чашечно-лоханочную систему для комфортного её осмотра [10].

Все эти факторы требуют особого отношения к дооперационному планированию хода нефролитотрипсии. Контрастная компьютерная томография почек позволяет определить доступный угол пункции ЧЛС и глубину залегания целевой чашечки [11]. Предположения об изменении угла и длины доступа в положении GMSV по сравнению с Supine легли в основу нашего исследования.

Цель исследования – сравнить изменения положения почки в позициях пациента на спине Valdivia и Galdako-Modified Valdivia Position (GMSV) для выбора оптимального направления пункции целевой чашечки почки.

Материал и методы

Проведено проспективное одноцентровое исследование, включавшее 30 человек, проходивших обследование и дальнейшее ле-

чение на базе хирургического отделения Медицинского центра «Консультант», г. Тула. Все пациенты дали согласие на включение в исследование и подписали информированное согласие. С мая по сентябрь 2023 года пациенты с конкрементами почек были включены в исследование. Возраст пациентов варьировался от 36 до 76 лет. Пациенты с единственной почкой и ранее проводимыми операциями на верхних мочевых путях, беременные пациентки были исключены из наблюдения.

Всем пациентам были проведены не-контрастная и контрастная урографии в положении на спине и с поворотом на здоровый бок на 20-30 градусов со сгибанием ипсилатеральной нижней конечности – предполагаемая позиция при ЧНЛТ (GMSV). Для снижения лучевой нагрузки контрастную компьютерную томографию проводили только на область почек. Расчеты производились на снимках урологом и специалистом отделения радиологических методов исследования.

Основным принципом было получение фигуры образованной целевой чашечкой (С), являющейся точкой на коже поясничной области, которая является перпендикулярной проекцией целевой чашечки (S) и проекцией точки пункции иглы на коже (E), и наложение в S' – плоскости (проекция E) (рис. 1).



Рис. 1. Расстояние до целевой чашечки в положении на спине

«Виртуальная пункция» проводилась по ближайшей траектории в заднюю чашечку. Учитывались следующие показатели: SC – расстояние от задней чашечки перпендикулярно к коже спины поясничной области, SE – расстояние от проекции точки вкола иглы (E) до точки на спине по перпендикулярной к целевой чашечке, CE – минимальное расстояние от точки вкола иглы до целевой чашечки.

В идеале точкой для пункции целевой чашечки почки является задняя подмышечная линия. При компьютерной томографии тяжело определить данную точку, мы применили описанные [12] методы оценки для определе-

ния угла доступа и толщины почки в выбранной проекции (рис. 2).

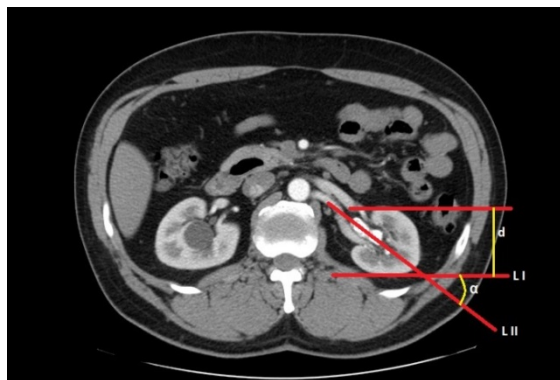


Рис. 2. Угол к целевой чашечке и глубина почки в положении на спине: L I – горизонтальная линия в коронарной плоскости в контакте с задним краем почки; L II – линия проведенная через середину задней чашечки, считалась «идеальной» линией доступа, d – толщина почки; α – угол между горизонтальной линией и направлением доступа [13]

Оценивалась толщина почки и максимальный угол безопасного доступа в выбранной плоскости.

После получения всех пяти показателей (SC, CE, SE, d, α) трех полюсов обеих почек на спине оценивали данные показатели в положении GMSV – положение пациента во время операции (рис. 3,4).

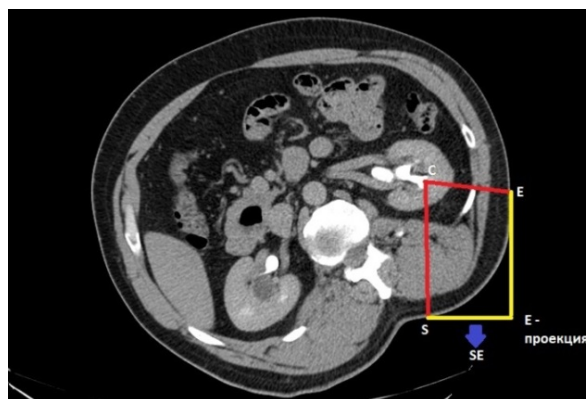


Рис. 3. Расстояние до целевой чашечки на боку



Рис. 4. Угол к целевой чашечке и глубина почки в положении на боку

Мы сравнивали расстояние между задней чашечкой и точкой пункции на коже по задней подмышечной линии (CE) и макси-

мально безопасный угол входа в почку (α) в положении на спине и GMSV для верхней, средней и нижней чашечек.

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica version 10.0 (Statsoft), Microsoft Excel («Microsoft corp.», 2010). Результаты были выражены в виде среднего стандартного отклонения. Группы сравнивались с использованием критерия Уилкоксона при ненормальном распределении и критерии Стьюдента при нормальном распределении. Достоверность была установлена на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Общее среднее расстояние между чашечками и точкой пункции в разных положениях имело статистически значимую разницу ($p < 0,04$) и составляло $96,1 (\pm 18,7)$ мм на спине

против $103,7 (\pm 23,2)$ мм на боку при КТ-исследовании (табл. 1). Отмечалось увеличение расстояния до чашечек в положении GMSV справа: верхняя чашечка на 9,2 мм, средняя чашечка на 9 мм, нижняя чашечка на 11,3 мм; слева верхняя чашечка на 6,2 мм, средняя чашечка на 3 мм, нижняя на 12,6 мм.

Почка в положении GMSV вследствие ротации имеет меньшую толщину в области всех групп чашечек по ходу пункционной линии. Отмечалось уменьшение толщины правой почки в области верхней чашечки на 4,6 мм, в области средней чашечки – на 5,9 мм, в области нижней чашечки – на 7,4 мм. Левая же почка в области верхней чашечки была меньше толщиной на 0,8 мм, в области средней чашечки – на 1,1 мм, нижней чашечки – на 3,6 мм (табл. 2).

Таблица 1
Расстояние от точки пункции до целевой чашечки (CE) со средней и стандартными отклонениями, по данным КТ

Задние чашечки	Supine		GMSV		P
	Средняя, мм	Стандартное отклонение, мм	Средняя, мм	Стандартное отклонение, мм	
Верхняя правая	87,5	18,9	96,7	14,1	0,35
Средняя правая	93,1	18,1	102,1	18,8	0,32
Нижняя правая	96,3	21,8	107,6	27,1	0,45
Верхняя левая	93,2	14,4	99,4	24,1	0,23
Средняя левая	96,2	18,1	99,1	22,2	0,61
Нижняя левая	104,8	21,8	117,4	31,4	0,12
Общее расстояние до чашечек	96,1	18,7	103,7	23,2	0,04

Примечание. Последняя строка соответствует всем чашечкам, взятым вместе; supine – на спине.

Таблица 2
Сравнительный анализ толщины почки и угла доступа в положении на спине и на боку между правой (А) и левой (Б) почками

Чашечка	Supine	GMSV	P
(А) Правая почка			
верхняя:			
толщина, мм	$55,7 \pm 8,3 (42-68)$	$51,1 \pm 7,1 (43-62)$	0,17
угол доступа, градус	$45,5 \pm 10,5 (24-60)$	$33 \pm 12,5 (13-52)$	0,09
средняя:			
толщина, мм	$64,7 \pm 3,9 (58-71)$	$58,8 \pm 5,9 (53-70)$	0,011
угол доступа, градус	$44,6 \pm 5,8 (35-56)$	$37,2 \pm 13,3 (16-56)$	0,23
нижняя:			
толщина, мм	$59,3 \pm 6,7 (45-69)$	$51,9 \pm 7,1 (39-62)$	0,017
угол доступа, градус	$49,2 \pm 5,4 (42-56)$	$41,1 \pm 12,3 (22-55)$	0,058
(Б) Левая почка			
верхняя:			
толщина, мм	$52,2 \pm 6,1 (43-59)$	$51,4 \pm 5,1 (44-57)$	0,93
угол доступа, градус	$32 \pm 8,9 (23-47)$	$27,8 \pm 5,4 (21-38)$	0,1
средняя:			
толщина, мм	$60,5 \pm 6,4 (50-67)$	$59,4 \pm 5,1 (52-67)$	0,34
угол доступа, градус	$30,5 \pm 4,7 (24-37)$	$23 \pm 9,2 (6-33)$	0,06
нижняя:			
толщина, мм	$54,5 \pm 6,1 (47-64)$	$50,9 \pm 4,9 (44-59)$	0,12
угол доступа, градус	$38,4 \pm 5,1 (31-46)$	$22,7 \pm 7,5 (12-33)$	0,017

Безопасный угол доступа также менялся при позиции GMSV. Отмечается уменьшение угла в аксиальной проекции по отношению к горизонтали в правой почке верхней, средней и нижней чашечкам на $12,5^\circ$, $7,4^\circ$, $8,1^\circ$ соответственно; в левой почке – на $4,2^\circ$, $7,5^\circ$, $15,7^\circ$ соответственно.

Обсуждение. Несмотря на доказанную безопасность операций в положении пациента

на спине, установлено, что 80% ЧНЛТ проводится во всем мире в положении пациента на животе [14]. При анализе осложнений в положении пациента на спине и животе определено, что в положении на спине меньше серьезных осложнений. Риск трансфузий, сепсиса и висцеральных повреждений в группе Supine положения ниже, маневр инструментов выше в связи с пункцией латеральнее поясничных

мышц спины, а риск повреждения толстой кишки ниже, так как она не прижата к почке [15]. Более того, модифицированное положение Galdakao – сгибание ипсилатеральной ноги при необходимости ретроградного доступа к почке – позволяет одновременно проводить ретроградную уретероскопию, не меняя положения тела пациента и проводя необходимую асептическую и антисептическую обработку только один раз [16].

В нашем исследовании мы проанализировали идеальный нефростомический ход при сравнении положения пациента ровно на спине (Valdivia) и при небольшой боковой ротации (20°-30°) (GMSV).

В ходе анализа полученных данных определено увеличение длины доступа к целевой чашечке от точки пункции на коже в среднем на 7,6 мм ($p < 0,04$) и уменьшении толщины почки при повороте пациента на бок в области всех групп чашечек от 0,8 до 7,4 мм ($p = 0,011 - 0,93$). Угол доступа также поменялся и стал более острым при повороте пациента в положение GMSV (4,2°-15,7°). Учитывая, что длина кожуха инструмента для проведения ЧНЛТ у взрослых составляет 17-22 см, даже при увеличении длины хода доступа к целевой чашечке максимальной длиной было удлинение хода до 11,7 см к левой нижней чашечке, т.е. возможность проведения операции в позиции GMSV сохранена. Только при ожирении и высоком индексе массы тела пациента рекомендовано использовать более длинный размер инструмента.

При КТ-исследовании перед планированием оперативного лечения применение контрастного усиления позволяет более точно определить целевую чашечку и ход доступа к ней. Мы использовали контрастное исследование только области почки в положении пациента на боку для снижения рентгенонагрузки на пациента с целью планирования пункции почки. Несомненно, при подозрении на возможные нарушения в мочевой системе, аномалии развития или образования необходимо применять КТ с контрастированием всех структур верхних и нижних мочевых путей. В нашем наблюдении мы такой режим приме-

няли только с учетом индивидуальных особенностей каждого больного и для планирования непосредственно оперативного лечения.

Наше исследование не лишено ограничений. Во-первых, количество пациентов и сравнение изученных факторов остались незначительными. Тем не менее, мы смогли представить влияние положения пациента в Supine и Galdakao позициях при ЧНЛТ на изменение положения почки. Вторым потенциальным ограничением явилось выполнение контрастной КТ на область почек для снижения лучевой нагрузки. Несмотря на то, что неконтрастная КТ является «золотым стандартом» при мочекаменной болезни, определение целевой чашечки затруднено при отсутствии контрастирования и идеальной моделью для изучения доступа к чашечкам является контрастное исследование. Линии I и II (рис. 3,4) символизируют два потенциальных тракта доступа к чашечкам, но нашей целью было не доказать, что их можно использовать вслепую, а сравнить два потенциально возможных доступа к почке. Полученные результаты позволяют понять, почему доступ на боку применим при ЧНЛТ и разница в длине доступа не существенная, а маневр инструмента в позиции GMSV существенно больше. Проведение контрастного КТ должно быть сугубо индивидуальным и адаптированным под планируемый случай оперативного лечения.

Заключение

Применение КТ с контрастированием перед планированием ЧНЛТ позволяет определить точность и безопасность пункции таргетной чашечки. Глубина залегания почки при позиции GMSV позволяет работать любым современным инструментом длиной 17-22 см. Уменьшение толщины почки в положении GMSV предполагает уменьшение толщины почечной паренхимы в зоне пункции, т.е. сокращения внутривнепочечного хода, а значит, уменьшения потенциальной травмы почки. Отсутствие жизненно важных органов по ходу доступа и незначительное смещение почки от естественного положения в позиции GMSV позволяет широко рекомендовать данное положение пациента при ЧНЛТ.

Сведения об авторах статьи:

Кутлуев Марат Мусаевич – к.м.н., врач-уролог отделения хирургии Медицинский Центр «Консультант». Адрес: 300041, г. Тула, ул. Коминтерна 20. E-mail: marat@rambler.ru.

Григорьев Николай Александрович – д.м.н., профессор, руководитель урологической клиники АО «Европейский медицинский центр», зав. кафедрой урологии «Медицинской школы EMC». Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина 35. E-mail: grigna69@gmail.com.

Сафиуллин Руслан Ильясович – д.м.н., профессор, врач-уролог, онкоуролог отделения андрологии и урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академик В.И. Кулакова». Адрес: 117198, г. Москва, ул. Ак. Опарина 4. E-mail: russafullin@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi: diagnosis and treatment recommendations / G.M. Preminger [et al.] // J. Urol. – 2005. – Vol. 173, №6. – P. 1991-2000.
2. Goodwin, W.E. Percutaneous trocar (needle) nephrostomy in hydronephrosis / W.E. Goodwin, W.C. Casey, W.J. Woolf // Am. Med. Assoc. – 1955. – Vol. 157, №11. – P. 891-894.
3. Manohar, T. Supine percutaneous nephrolithotomy: effective approach to high-risk and morbidly obese patients / T. Manohar, P. Jain, M.J. Desai // Endourol. – 2007. – Vol. 21, №1. – P. 44-49.
4. Комяков, Б.К. Перкутанная нефролитотрипсия в положении больного на спине / Б.К. Комяков, Б.Г. Гулиев // Урология. – 2012. – №4. – С. 61-64.
5. Nefrolitectomia percutanea: tecnica simplifi cada (nota previa) / J.G. Valdivia Uria [et al.] // Arch. Esp. Urol. – 1987. – Vol. 40, №3. – P. 177-180.
6. Первый опыт чрескожной нефролитотрипсии на спине / А.Г. Мартов [и др.] // Урология. – 2012. – № 2. – С. 61-67.
7. Supine Valdivia and modified lithotomy position for simultaneous anterograde and retrograde endourological access / G. Ibarluzea [et al.] // BJU Int. – 2007. – Vol. 100, №1. – P. 233-236.
8. The retrorenal colon in the supine and prone patient / K.D. Hopper [et al.] // Radiology. – 1987. – Vol. 162, №2. – P. 443-446.
9. Basiri, A. Supine percutaneous nephrolithotomy, is it really effective? / A. Basiri, M. S. Sichani // Urology. – 2009. – Vol. 6, №2. – P. 73-77.
10. Sabnis, R. Supine Percutaneous Nephrolithotomy / R. Sabnis, M.R. Desai, A. Singh // J. Endourol. – 2022. – Vol. 36, №2. – P. 35-40.
11. Preoperative planning with noncontrast computed tomography in the prone and supine position for percutaneous nephrolithotomy: a practical overview / G.S. Marchini [et al.] // J. Endourol. – 2015. – Vol. 29, №1. – P. 6-12.
12. The skin-to-calyx distance measured by renal CT scan and ultrasound / C.J. Shan [et al.] // Int. Braz. J. Urol. – 2014. – Vol. 40, №2. – P. 212-219.
13. A study of the variation of colonic positioning in the pararenal space as shown by computed tomography / P. Prassopoulos [et al.] // Eur. J. Radiol. – 1990. – Vol. 10, №1. – P. 44-47.
14. Supine versus prone position during percutaneous nephrolithotomy: A report from the clinical research office of the endourological society percutaneous nephrolithotomy global study / J.G. Valdivia [et al.] // J. Endourol. – 2011. – Vol. 25, №10. – P. 1619-1625.
15. Supine versus prone position in percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis / P. Birowo [et al.] // F1000Res. – 2020. – Vol. 9. – P. 231.
16. Positions for percutaneous nephrolithotomy: Thirty-five years of evolution / T. Karaolides [et al.] // Arab. J. Urol. – 2012. – Vol. 10, №3. – P. 307-316.

REFERENCES

1. Preminger G.M., Assimos D.G., Lingeman J.E. [et al.] Chapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi: diagnosis and treatment recommendations. J Urol. 2005; 173(6): 1991-2000. doi: 10.1097/01.ju.0000161171.67806.2a. (in Engl)
2. Goodwin W.E., Casey W.C., Woolf W. Percutaneous trocar (needle) nephrostomy in hydronephrosis. J. Am. Med. Assoc. 1955; 157(11):891-894. (in Engl) doi: 10.1001/jama.1955.02950280015005.
3. Manohar T., Jain P., Desai M. Supine percutaneous nephrolithotomy: effective approach to high-risk and morbidly obese patients. J. Endourol. 2007; 21(1):44-49. (in Engl) doi: 10.1089/end.2006.0212.
4. Komyakov B.K., Guliyev B.G. Supine percutaneous nephrolithotripsy. Urologiia 2012; 4:61-64. (In Russ)
5. Valdivia Uria J. G., Lanchares E., Villarroya S. [et al.] Nefrolitectomia percutanea: tecnica simplifi cada (nota previa). Arch. Esp. Urol. 1987; 40(3): 177-180. (In Spain)
6. Martov A.G., Andronov A.S., Dutov S.V. et al. Pilot experience of percutaneous nephrolithotripsy in dorsal positioning of the patient. Urologiia 2012; 2:61-67. (In Russ)
7. Ibarluzea G., Scoffone C.M., Cracco C.M. [et al.] Supine Valdivia and modified lithotomy position for simultaneous anterograde and retrograde endourological access. BJU Int. 2007 Jul; 100(1):233-6. (in Engl) doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.06960.x.
8. Hopper K.D., Sherman J.L., Luethke J.M., [et al.] The retrorenal colon in the supine and prone patient. Radiology 1987; 162(2):443-446. (in Engl) doi: 10.1148/radiology.162.2.3797658.
9. Basiri A., Sichani M.S. Supine percutaneous nephrolithotomy, is it really effective? Urology 2009; 6(2):73-77. (in Engl)
10. Sabnis R., Desai M.R., Singh A. Supine Percutaneous Nephrolithotomy. J Endourol. 2022; 36(2):35-40. (in Engl) doi: 10.1089/end.2022.0299.
11. Marchini G.S., Berto F.C.G., Vicentini F.C. [et al.] Preoperative planning with noncontrast computed tomography in the prone and supine position for percutaneous nephrolithotomy: a practical overview. J Endourol. 2015; 29(1):6-12. (in Engl) doi: 10.1089/end.2014.0299.
12. Shan C.J., Mazzucchi E., Payão F. [et al.] The skin-to-calyx distance measured by renal CT scan and ultrasound. Int Braz J Urol. 2014;40(2):212-219. (in Engl) doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.02.11.
13. Prassopoulos P., Gourtsoyiannis N., Cavouras D. [et al.] A study of the variation of colonic positioning in the pararenal space as shown by computed tomography. Eur J Radiol. 1990;10(1):44-47. (in Engl) doi: 10.1016/0720-048x(90)90086-q.
14. Valdivia J.G., Scarpa R.M., Duvdevani M. [et al.] Supine versus prone position during percutaneous nephrolithotomy: A report from the clinical research office of the endourological society percutaneous nephrolithotomy global study. J Endourol. 2011; 25(10):1619-1625. (in Engl) doi: 10.1089/end.2011.0110. Epub 2011 Aug 30.
15. Birowo P., Tendi W., Widyahening I.S. [et al.] Supine versus prone position in percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis. F1000Res 2020. Apr 2:9:231. (in Engl) doi: 10.12688/f1000research.22940.3. eCollection 2020.
16. Karaolides T., Moraitis K., Bach C. [et al.]: Positions for percutaneous nephrolithotomy: Thirty-five years of evolution. Arab J Urol. 2012; 10(3): 307-316. (in Engl) doi: 10.1016/j.aju.2012.06.005. Epub 2012 Aug 11.

УДК 616.62-008.222

© Коллектив авторов, 2024

Н.И. Никитин, И.В. Сахаутдинова, В.Ф. Аллярова, Э.М. Зулкарнеева
СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕДЕРЖАНИЯ
МОЧИ ПОСЛЕ ВЛАГАЛИЩНОЙ ЭКСТИРПАЦИИ МАТКИ
ФГБОУ ВО «Башкирский медицинский государственный университет»
Минздрава России, г. Уфа

Целью исследования явилась оценка эффективности нового хирургического метода лечения недержания мочи после влагалищной экстирпации матки путем восстановления дефекта тазовой фасции с использованием собственных тканей (культей связок и придатков).

Материал и методы. Оперированы 30 пациенток с полным выпадением матки в сочетании с недержанием мочи в объеме влагалищной экстирпации матки без придатков с коррекцией недержания мочи культями связок и придатков. На основании данного метода разработан и получен патент на изобретение №2799140 от 04.07.2023г. «Способ хирургического лечения недержания мочи после влагалищной экстирпации матки».

Заключение. Согласно полученным данным применение данного метода, примененного после влагалищной экстирпации матки, позволяет проводить коррекцию недержания мочи при напряжении в сочетании с полным выпадением матки без применения сетчатого имплантата, а с использованием собственных тканей. В результате достигается стойкий профилактический и терапевтический эффект рецидива недержания мочи.

Ключевые слова: влагалищная экстирпация матки, коррекция недержания мочи, тазовая фасция, мышцы тазового дна, хирургический метод лечения.

N.I. Nikitin, I.V. Sakhautdinova, V.F. Allayarova, E.M. Zulkarneeva
**A METHOD OF SURGICAL TREATMENT OF URINARY
 INCONTINENCE AFTER VAGINAL EXTIRPATION OF THE UTERUS**

Purpose of the study. The presented surgical method for treating urinary incontinence after vaginal extirpation shows the possibility of achieving a lasting therapeutic effect by restoring the pelvic fascia defect using native tissues (stumps of ligaments and appendages).

Material and methods: 30 patients were operated on with complete uterine prolapse combined with urinary incontinence in the scope of vaginal hysterectomy without appendages with correction of urinary incontinence with the stumps of ligaments and appendages. Based on this method, a patent for invention No. 2799140 dated July 4, 2023 was developed and received. "Method of surgical treatment of urinary incontinence after vaginal hysterectomy".

Conclusion. The results obtained when using this method after vaginal extirpation of the uterus allows for the correction of stress urinary incontinence in combination with complete uterine prolapse without the use of a mesh implant using native tissues. As a result a stable preventive and therapeutic effect of recurrent urinary incontinence is achieved.

Key words: vaginal hysterectomy, correction of urinary incontinence, pelvic fascia, pelvic floor muscles, surgical treatment.

Одним из ведущих патологических состояний в гинекологии, приводящих к нарушению функции тазовых органов, является опущение и выпадение половых органов, вызывающих дискомфорт в повседневной жизни, психоэмоциональное перенапряжение, а порой и нарушение трудоспособности. Распространенность пролапса гениталий среди гинекологических заболеваний составляет 38,9%, и в структуре «больших» гинекологических операций данная патология занимает 15% [1,2]. Репродуктивная система, состоящая из половых органов (наружные и внутренние) с выделительной системой, развивается вместе в эмбриональный период (органогенез) и имеет общие структурные элементы, расположенные рядом, поэтому нередко одновременно поражаются при разных патологических процессах.

Дефект структурных элементов тазового дна является одной из важных причин возникновения несостоятельности мышц тазового дна, в связи с этим, возникает необходимость при хирургических методах лечения восстановления прежде всего фасций Гальбана (лобково-шеечная) и Денонвиллье (прямокишечно-влагалищная). Одной из причин недержания мочи является патологическая подвижность мочевого пузыря при пролапсе гениталий. Множество методов хирургического лечения несостоятельности тазового дна направлены на достижение одной цели – усовершенствование технического результата и получение стойкого терапевтического эффекта. [3]. В ряде случаев многие методы хирургического лечения мало чем отличаются друг от друга и порой даже являются историческим

прошлым, что не всегда позволяет достичь ожидаемого результата.

Использование синтетических сеток в лечении пролапса гениталий в начале нынешнего столетия произвело небывалую эйфорию среди хирургов, казалось бы, произошла долгожданная «революция» в хирургии малого таза, пока не выяснилось, что это носило сезонный характер с множеством осложнений в виде прорезывания инородных имплантатов.

Актуальными являются поиск и создания новых хирургических методов восстановления функции тазовых органов [4]. Использование собственных тканей в процессе при хирургическом вмешательстве становится приоритетным направлением в лечение несостоятельности мышц тазового дна у женщин [5]. В процессе родов имеется большой риск повреждения опорных структурных элементов и органов малого таза, а именно m.levatori ani, которая состоит из двух частей: подвздошно-копчиковая (диафрагмальная) iliococcygeus (diaphragmaticus) и лобково-копчиковая (лобково-висцеральная) pubococcygeus (pubobvisceralis). Физиологические процессы прямой кишки, влагалища, как органа, уретры происходят благодаря сокращению и расслаблению лобково-копчиковой мышцы. Вследствие тонических сокращений этой мышцы происходит удержание мочи. Медиальные пучки лобково-копчиковой мышцы совместно с фасцией малого таза, расположенные вокруг влагалища на уровне верхней половины мочеиспускательного канала, формируют лобково-влагалищную мышцу. Полноценное удержание мочи и кала, процесс мочеиспускания и дефекации непо-

средственно зависят от нормального функционирования мышц тазового дна. Мышцы и фасции тазового дна в процессе родов подвергаются акушерской агрессии, что в последующем приводит к нарушению физиологических процессов в малом тазу и снижению качества жизни [3,4]. Нами разработан метод хирургического лечения недержания мочи после влагалищной гистероэктомии, включающий влагалищную гистероэктомию с последующей перекрестной фиксацией культей связок и придатков справа к левой внутренней запирающей мышце тазового дна, а слева к правой внутренней запирающей мышце в виде «двубортного сюртука» под мочеиспускательным каналом, тем самым формируется мощная соединительнотканная «площадка» для восстановления дефекта тазовой фасции (патент на изобретение №2799140 от 04.07.23г.) [5].

Целью исследования явилась оценка эффективности нового хирургического метода лечения недержания мочи после влагалищной экстирпации путем восстановления дефекта тазовой фасции с использованием собственных тканей (культей связок и придатков).

Материал и методы

В гинекологическом отделении ГБУЗ РБ ГКБ №13 г. Уфы за 12 месяцев проведено хирургическое лечение и рандомизированное исследование 26 женщин репродуктивного возраста и 42 пациенток климактерического возраста по поводу полного выпадения матки в сочетании с недержанием мочи при напряжении. Основную I группу составили 38 женщин, которым была выполнена влагалищная экстирпация матки без придатков пролапса гениталий с коррекцией недержания мочи синтетической сеткой, 30 пациенткам II группы произведена классическая влагалищная экстирпация матки без придатков с коррекцией недержания мочи культями связок и придатков. Обследование больных было проведено в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 20.10.2020 №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Средний возраст пациенток с полным выпадением матки в сочетании с недержанием мочи составил $67,8 \pm 0,3$ года. Использовался пакет анализа данных Statistica 10.0 для статической обработки всего материала.

Результаты и их обсуждение

У основной категории больных (81,6%) в анамнезе были двое и более родов. Продолжительность заболевания в среднем составляло 5 лет (58,1%). Анализ истории заболева-

ния, осмотр наружных половых органов, бimanуальное исследование, проведение кашлевой и пробы Вальсальвы позволяет диагностировать полное выпадение матки и стрессовое недержание мочи. У 18 (90%) больных основной (I) группы во время родов применялись акушерские манипуляции, а конкретно: вскрытие плодного пузыря в первом периоде родов – у 12(60%), медикаментозная стимуляция родового процесса – у 11(55%), эпизиотомия и перинеотомия – у 16(80%), имелись осложнения в виде разрывов шейки матки, мягких тканей влагалища и промежности – у 16(80%) пациенток. Крупный плод с массой более 4000 г в родах было у 4(20%) женщин.

Во II группе больных в родах применялись: амниотомия в I периоде родов – 9(45%), медикаментозная стимуляция родов – у 10(50%), эпизиотомия и перинеотомия – у 5(40%). Вследствие акушерской агрессии в III периоде родов травма родовых путей выявлена в виде разрыва шейки матки, мягких тканей влагалища и промежности – у 8(40%) женщин. Крупный плод с массой более 4000 г в родах выявлено у 6(30%) родильниц. Акушерский анамнез и травматизм в родах практически идентичны в обеих группах.

В обеих группах у 56% пациенток диагностировано нарушение биоценоза влагалища по типу неспецифического вульвовагинита, цервицита, бактериального вагиноза.

Предлагаемый метод хирургического лечения недержания мочи после гистероэктомии проводится в следующей последовательности: по намеченной границе проводится разрез конусовидной формы слизистой влагалища ниже на 1 см от наружного отверстия уретры. Разрез проходит циркуляторно вокруг шейки матки на уровне внутреннего зева, проводятся отсепаровка мочевого пузыря от матки и транспозиция за лоно до четкого определения пузырно-маточной складки брюшины (рис.1).

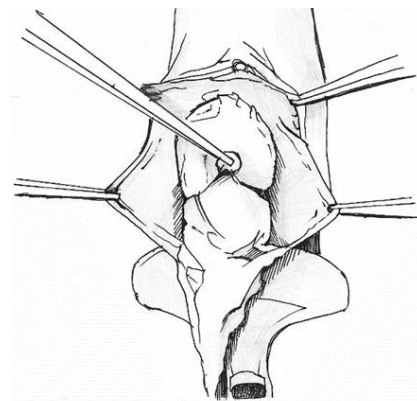


Рис. 1. Схема препарирования фрагментов слизистой влагалища и транспозиция мочевого пузыря за лоно

Проводится вскрытие Дугласова кармана, фиксируются и иссекаются последовательно крестцово-маточные, кардинальные связки, прошиваются викрилом маточные сосуды с каждой стороны. Следующим этапом фиксируется пузырно-маточная складка брюшины пинцетом, вскрывается ножницами поперек, выводится дно матки в операционную рану из брюшной полости, натянутые круглая связка, маточная труба, широкая и собственная связки яичника фиксируются зажимами на уровне ребра матки, проводится пересечение данных образований ножницами. И таким образом матка с шейкой мобилизуется полностью от влагалища и связочного аппарата. Культы связок и придатков перевязываются с прошиванием обоех сторон, расположение при этом забрюшинно и проксимально (рис. 2, 3).

Проксимально расположенные справа культы связок и придатков подтягиваются и прошиваются викрилом 5-0 к левой внутренней запирающей мышце тазового дна, а слева культы связок и придатков подтягиваются и прошиваются к правой внутренней запирающей мышце в виде перекрестного «двубортного сюртука» под уретрой (рис. 4).

Таким образом под мочеиспускательным каналом создается плотная из собственных тканей «площадка» для восстановления дефекта тазовой фасции. Слизистая влагалища восстанавливается путем ушивания краев операционной раны непрерывным швом.

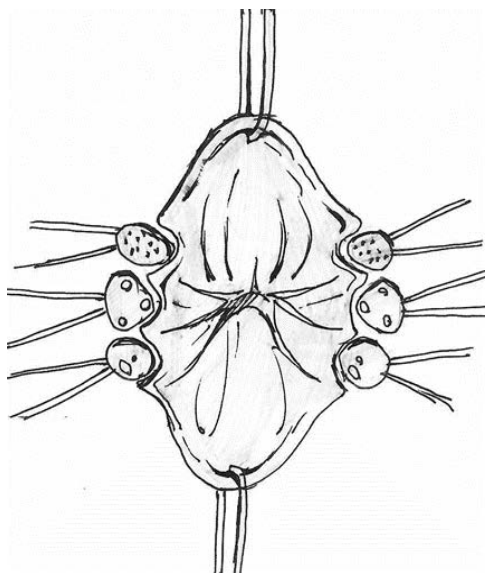


Рис. 2. Расположение культей связок после экстирпации матки

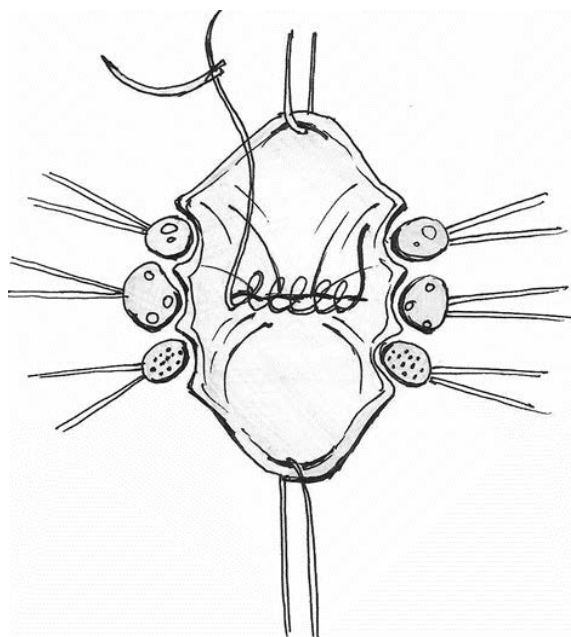


Рис. 3. Перитонизация культи влагалища

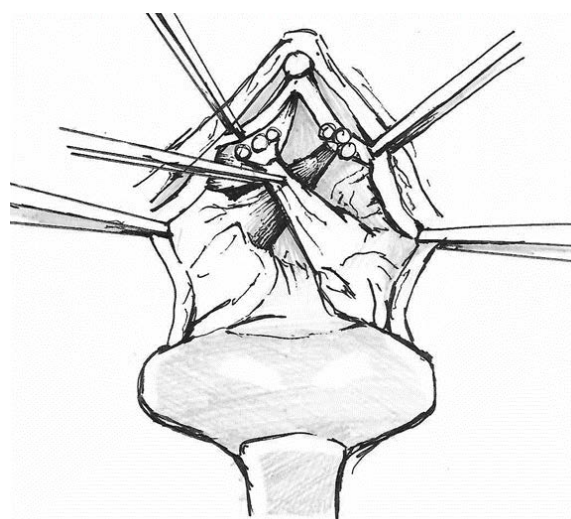


Рис. 4. Расположение культей связок и придатков к внутренним запирающим мышцам в виде перекрестного «двубортного сюртука»

Выводы

Предложенный метод хирургического лечения (патент на изобретение №2799140 от 04.07.23 г.) выполняется с использованием собственных тканей без применения синтетической сетки, который позволяет проводить коррекцию стрессового недержания мочи и сформировать стойкий лечебный эффект. Данный метод является надежным способом профилактики рецидива недержания мочи и улучшает качество жизни пациенток.

Сведения об авторах статьи:

Никитин Николай Ильич – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450112, г. Уфа, ул. Нежинская, 28. E-mail: geninik.nikitin@yandex.ru.

Сахаутдинова Индира Венеровна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450045, г. Уфа, проспект Октября 71/1. E-mail: indira2172@yandex.

Аллаярова Виктория Флоритовна – врач акушер-гинеколог ГБУЗ РБ Городская клиническая больница №13. Адрес: 450112, г. Уфа, ул. Нежинская, 28. E-mail: medicine19041988@mail.ru

Зулкарнеева Эльмира Маратовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450092, г. Уфа, ул. Батырская, 41. E-mail: zulkarneeva.elmira@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский, В.Е. Гинекология / В.Е. Радзинский, А.М. Фукс – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 1096 с.
2. Здравоохранение в России. 2021: статистический сборник / П.А. Смелов [и др.]. – М.: Росстат, 2021. – 171 с.
3. Савельева, Г.М. Гинекология: национальное руководство / Г.М. Савельева, Г.М., Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, В.Е. Радзинский, И.Б. Манухин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022, –1008 с.
4. Gomel, W. Reconstructive and reproductive surgery in gynecology / W. Gomel, EI Brill. - Publishing house «Informa Healthcare», New York London, 2010. – 439 p.
5. Способ хирургического лечения ректоцеле с использованием лобково-прямокишечной мышцы: патент на изобретение № 2752027 Рос. Федерация; заявл. 13.01.2021; опубл. 22.07.2021. Бюл. №21, 5 с.

REFERENCES

1. Radzinsky V.E., Fuchs A.M. Ginekologija (*Gynecology*). Moscow: GEOTAR - Media, 2022:1096 (in Russ).
2. Smelov P.A. [et al.] Zdravooohranenie v Rossii. 2021: statisticheskij sbornik (*Healthcare in Russia. 2021: statistical collection*). Moscow: Rosstat, 2021:171. (in Russ).
3. Saveljeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., Manukhin I.B. Ginekologija (*Gynecology*). National guide. Moscow: GEOTAR - Media, 2022:1008. (in Russ).
4. Gomel W., Brill EI. Reconstructive and reproductive surgery in gynecology. Publishing house «Informa Healthcare», New York London, 2010:439 (In Engl)
5. Sposob hirurgicheskogo lechenija rektocele s ispol'zovaniem lobkovo-prjamokishechnoj myshcy (*The method of surgical treatment of rectocele using the pubic-rectum muscle*): patent na izobretenie № 2752027 Ros. Federacija; zajavl. 13.01.2021; opubl. 22.07.2021. Bjul. №21:5 (in Russ).

УДК 618.5-089.888.61

© Л.В. Савина, А.Г. Ящук, А.В. Масленников, 2024

Л.В. Савина^{1,2,3}, А.Г. Ящук¹, А.В. Масленников¹

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОДИНАМИКИ НИЖНЕГО МАТОЧНОГО СЕГМЕНТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ «Республиканский клинический перинатальный центр» МЗ РБ, г. Уфа

³ГБУЗ РБ «Детская поликлиника №6», г. Уфа

Цель. Методами лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и интраоперационной ультразвуковой диагностики изучить характеристики кровотока и толщины миометрия в нижнем маточном сегменте у женщин в доношенном сроке беременности в зависимости от наличия или отсутствия родовой деятельности.

Материал и методы. В исследование включены 55 женщин в доношенном сроке беременности впервые родоразрешенных путем операции кесарево сечение. Из них 33 (60%) женщины – до начала родовой деятельности и 22 (40%) – после появления регулярной родовой деятельности. Во время операции, после выполнения оперативного доступа в брюшную полость, всем пациенткам при помощи лазерной доплеровской флоуметрии проводилась оценка гемодинамики нижнего маточного сегмента и толщины миометрия в этом сегменте методом интраоперационной ультразвуковой диагностики.

Результаты. Установлено, что в группе женщин, которым операция кесарево сечение проведена при наличии родовой деятельности, зарегистрированы показатели гемодинамики нижнего маточного сегмента: перфузия микроциркуляторного русла (ПМ, пф.ед.) – 5,04 [1,26;5,8], среднеквадратичное отклонение (СКО, пф.ед.) – 3,6 [2,6;3,71], коэффициент вариации (Кв, %) – 16,0 [12,4;16,2]. Для группы женщины, у которых абдоминальное родоразрешение проводилось в аналогичном сроке, но при отсутствии родовых схваток, показатели гемодинамики составили: ПМ – 6,6 [5,02;7,02], СКО – 3,41 [3,0;3,7], Кв, % – 16,0 [12,6;16,5]. При проведении дальнейшего статистического анализа полученных данных выявлено, что в группе женщин, которым данная операция проведена при наличии родовой деятельности, показатели гемодинамики нижнего маточного сегмента, оцененные при помощи лазерной доплеровской флоуметрии, и толщины миометрия в нём были достоверно ниже, чем в группе женщин, которые были родоразрешены абдоминальным путем до начала родовой деятельности.

Заключение. Пациентки, которым операция кесарево сечение проведена после начала родовой деятельности, имеют снижение показателей микроциркуляции и толщины миометрия в нижнем сегменте матки, что необходимо учитывать при прогнозе течения репаративных процессов миометрия, прежде всего ангиогенеза в данной области и особенностей образования рубцовой ткани.

Ключевые слова: лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ); микроциркуляция нижнего маточного сегмента, кесарево сечение.

L.V. Savina, A.G. Yashchuk, A.V. Maslennikov

CHARACTERISTICS OF THE LOWER UTERINE SEGMENT HEMODYNAMICS DEPENDING ON THE PRESENCE OF LABOR

Aim. Using laser Doppler flowmetry (LDF) and intraoperative ultrasound diagnostics, to study the characteristics of blood flow and myometrial thickness in the lower uterine segment in women at full-term pregnancy, depending on the presence or absence of labor.

Material and methods. The study included 55 women in full-term pregnancy who gave birth for the first time by cesarean section, of which 33 (60%) women before the onset of labor and 22 (40%) after the onset of regular labor. During the operation, after surgical access to the abdominal cavity, all patients were assessed for the hemodynamics of the lower uterine segment using laser Doppler flowmetry, as well as for the thickness of the myometrium in this segment using intraoperative ultrasound diagnostics.

Results. It was established that in the group of women who underwent a cesarean section in the presence of labor, hemodynamic indicators of the lower uterine segment were registered: perfusion of the microvasculature (PM, perfusion unit (pf.u.) – 5.04 [1.26;5.8], standard deviation (RMS, pf.ed) – 3.6 [2.6;3.71], coefficient of variation (Kv, %) – 16.0 [12.4;16.2]. In the group of women who had abdominal delivery at the similar time of pregnancy, but in the absence of labor contractions, hemodynamic pa-

rameters were: PM – 6.6 [5.02;7.02], SD – 3.41 [3.0;3.7], Kv, % – 16.0 [12.6;16.5]. Further statistical analysis of the obtained data revealed that in the group of women who underwent cesarean section in the presence of labor, the hemodynamic parameters of the lower uterine segment, assessed using laser Doppler flowmetry, and the thickness of the myometrium in it was significantly lower than in the group of women who were delivered abdominally before the onset of labor.

Conclusion. Patients who have had a cesarean section after the onset of labor have a decrease in microcirculation and myometrial thickness in the lower segment of the uterus, which must be taken into account when predicting the course of myometrial reparative processes, primarily angiogenesis in this area and the characteristics of scar tissue formation.

Key words: laser Doppler flowmetry (LDF); microcirculation of the lower uterine segment, cesarean section.

Васкуляризация нижнего маточного сегмента происходит как от маточной (a. uterina), так и от влагалищной артерии (a. vaginalis), конечные ветви которых образуют анастомозы. Внутри тканей регуляция перфузии и снабжение кислородом и питательными веществами, а также дренаж продуктов жизнедеятельности происходят в артериолах, капиллярах и венах [1]. Регулируя обмен жидкостей и молекул, микроциркуляция отвечает за гомеостаз тканей и за полноценное функционирование, в том числе регенерацию и репарацию, что особенно важно учитывать при прогнозе успешности заживления миометрия. Особую роль эти процессы играют после кесарева сечения, обуславливая возможность формирования полноценного рубца на матке и последующую реализацию репродуктивной функции. Также микроциркуляция нижнего сегмента матки участвует в ее иммунном и тканевом ответе на физиологические и патологические состояния, в том числе на созревание шейки матки, формирование полноценного нижнего маточного сегмента и риск развития послеоперационного воспаления [2-5]. В повседневной практике артериальную систему матки (микроциркуляцию) оценивают либо макроскопически и субъективно с помощью гистероскопии или с помощью ультразвуковых методик, либо инвазивно с помощью биопсии.

При использовании метода лазерной доплеровской флоуметрии проводятся зондирование ткани лазерным излучением и выделение из зарегистрированного сигнала, пропорционального скорости движения, эритроцитов для определения характеристики капиллярного кровотока. Определяется показатель микроциркуляции (ПМ), который представляет объемную скорость эритроцитов в единицу времени, измеряется в перфузионных единицах (пф.ед.)

Неинвазивная объективная визуализация микроциркуляции дает возможность оценить функциональное состояние сосудов в реальном времени, что может улучшить диагностику и понимание состояния микроциркуляции миометрия и, возможно, позволит спрогнозировать течение ближайшего и отдалённого послеоперационных периодов. Между тем, изучение гемодинамики нижнего маточного сегмента у

женщин в доношенном сроке беременности с помощью методики лазерной доплеровской флоуметрией (ЛДФ) в настоящий момент практически не проводилось, мало изучено влияние регулярной родовой деятельности на характеристики кровотока.

Таким образом, данное исследование было спланировано и проведено с целью оценки характеристики кровотока и толщины миометрия в нижнем маточном сегменте у женщин без рубца на матке в зависимости от наличия регулярной родовой деятельности. Поскольку проведение оценки данного показателя с применением ЛДФ у человека возможно только во время операции кесарево сечение, исследование выполнялось в группе женщин, у которых возникало показание к проведению данного оперативного вмешательства.

Материал и методы

В исследование было включено 55 беременных женщин, не имевших в анамнезе абдоминального родоразрешения. Критерии включения в исследование: возраст беременных 16-45 лет, срок гестации 37-41,6 недель. Критерии исключения: наличие рубца на матке, отказ женщины от участия в исследовании.

Операция кесарево сечение проводилась по различным показаниям со стороны матери и/или плода в соответствии с действующими клиническими рекомендациями «Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения». Оценка микроциркуляции нижнего маточного сегмента в области предполагаемого разреза на матке проводилась с использованием зонда лазерного анализатора микроциркуляции крови ЛАКК-01 (НПП «Лазма», Россия). Данная методика заключается в оценке перфузии ткани кровью путем измерения доплеровского сдвига частот, возникающего при зондировании ткани лучом лазера с последующей регистрацией излучения, которое отражается от компонентов ткани. Измерялось среднее арифметическое значение перфузии микроциркуляторного русла (ПМ) в перфузионных единицах (пф.ед.), среднеквадратичное отклонение (СКО, пф.ед.), коэффициент вариации (Kv, %).

Статистическая обработка результатов проводилась в операционной среде Windows с использованием статистических программ Statistica 10. Описание центральной тенден-

ции данных проводилось при помощи медианы (Me), а её вариации при помощи квартилей (25 и 75), что с учётом количества пациентов, участвующих в исследовании, позволяет исключить ошибки, связанные с отсутствием Гауссова распределения. Оценка различий проводилась с использованием критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считались различия, при которых вероятность ошибки (p) составляла 0,05 или ниже.

Результаты и обсуждение

Все женщины состояли на диспансерном наблюдении в женской консультации, где проводился комплекс обследований в соответствии с приказом Минздрава России от 20.10.2020г №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Медиана возраста пациенток составила 28 [25;34] лет. Пациенткам были определены показания к родоразрешению путем операции кесарево сечение по нозологии, по категории неотложности с учетом наличия или отсутствия родовой деятельности.

Был проведен анализ акушерско-гинекологического анамнеза (паритет беременности и родов, интергенетический интервал, исход предыдущих беременностей и родов, течение данной беременности и родов). В 78% случаев это были первородящие пациентки, в 16% и 6% соответственно были зарегистрированы вторые и третьи роды.

Основными показаниями для проведения оперативного абдоминального родоразрешения явились: слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной терапии (14%), переносимость с отсутствием эффекта от преиндукции (12,7%), клинический узкий таз (7,3%), дистресс плода (20,4%), тазовое предлежание (27,3%), преэклампсия тяжелая (7,3%), миопия высокой степени (11%). Структура показаний к оперативному родоразрешению анализировалась в зависимости от его характера – планового или экстренного, с наличием и отсутствием родовой деятельности.

У 25 (45,5%) беременных женщин кесарево сечение было выполнено в плановом, у 30 (54,5%) – в экстренном порядке. У 33 (60%) пациенток – до начала родовой деятельности, у 22 (40%) – при наличии родовой деятельности. Интраоперационно изучены толщина миометрия в нижнем сегменте матки и показатели ЛДФ во всех исследуемых группах: медиана толщины миометрия в нижнем сегменте матки (мм) 3,4 [2,6;3,8], ПМ (пф.ед) –

6,0 [2,3;7,0], СКО (пф.ед) – 3,43 [2,8;3,71], Kv (%) – 16,0 [12,5;16,5].

Отдельно был проведен анализ оценки толщины миометрия в нижнем маточном сегменте и показатели микроциркуляции в зависимости от наличия родовой деятельности и экстренности проведения кесарева сечения, данные представлены в таблице. Возраст пациенток, родоразрешенных путем кесарева сечения с наличием родовой деятельности, составил 28 [25;32] лет, без родовой деятельности – 28 [25;36] лет. Возраст пациенток, которым было проведено кесарево сечение в экстренном порядке – 29 [26;34] лет, в плановом – 27,5 [24,5;35] лет.

Таблица
Показатели толщины миометрия и микроциркуляции (по результатам ЛДФ) в нижнем маточном сегменте в зависимости от наличия родовой деятельности

Показатель ЛДФ	Отсутствие родовой деятельности	Наличие родовой деятельности	p
Количество женщин, чел.	34	21	-
Толщина миометрия в нижнем сегменте матки, мм	3,75 [3,2;4,0]	2,6 [1,8;2,8]	0,001
ПМ, пф. ед	6,6 [5,02;7,02]	5,04 [1,26;5,8]	0,001
СКО, пф. ед	3,41 [3,0;3,7]	3,6 [2,6;3,71]	0,993
Kv, %	16,0 [12,6;16,5]	16,0 [12,4;16,2]	0,367

Примечание. Данные представлены в виде медиана (25-й, 75-й процентиль), статистическая значимость различий оценена критерием Манна–Уитни. p – вероятность различий между данными ЛДФ у рожениц, родоразрешаемых в условиях наличия или отсутствия родовой деятельности.

В подгруппе пациенток, которым кесарево сечение проведено в условиях наличия родовой деятельности, регистрируются уменьшение толщины миометрия и низкие показатели кровотока в нижнем сегменте матки в сравнении с теми пациентками, которые родоразрешены до начала родовой деятельности. Уменьшение ПМ свидетельствует о снижении перфузии в мышечной ткани в области разреза на матке, что свидетельствует о нарушении микроциркуляции.

Заключение

Метод лазерной флоуметрии позволяет провести оценку микроциркуляции миометрия в нижнем маточном сегменте у беременных и рожениц. Толщина миометрия в нижнем сегменте матки у пациенток, родоразрешение которых осуществлялось в условиях родовой деятельности, а также показатели гемодинамики этого сегмента достоверно ниже. Это обуславливает необходимость проведения более детального мониторинга этих пациентов с использованием программ послеродовой реабилитации для адекватной репарации мышечной ткани в области разреза матки.

Сведения об авторах статьи:

Савина Лиана Венеровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; врач акушер-гинеколог родового отделения (внешний совместитель) ГБУЗ РКПЦ МЗ РБ; главный врач ГБУЗ РБ Детская поликлиника №6 г. Уфы. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Email: Savinaliana091286@mail.ru.

Ящук Альфия Галимовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Email: alfiya_galimovna@mail.ru.

Маслеников Антон Васильевич – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Email: mas-anton@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Несостоятельность шва (рубца) на матке после кесарева сечения: проблемы и решения / В.И. Краснопольский [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15, № 3. – С. 4-8.
2. Olivier Donnez, M.D. Cesarean scar defects: management of an iatrogenic pathology whose prevalence has dramatically increased / M.D. Olivier Donnez // Views Rreviews. – 2020. – April 01. – P. 704-716.
3. Дискуссионные вопросы несостоятельности рубца на матке в эру эпидемии кесарева сечения / Д.В. Полянин [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 5. – С. 17-22.
4. Комплексная оценка характера репаративных процессов в области разреза матки после кесарева сечения / Т.Ю. Павлова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2008. – № 4. – С. 37-40.
5. Густоварова, Т.А. Ведение беременности и родов у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения / Т.А. Густоварова, А.Н. Иванян, С.И. Коржув // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 4. – С. 45-49.
6. Крамарский, В.А. Основные факторы риска развития неполноценности рубца на матке после кесарева сечения / В.А. Крамарский, Л.И. Мащакевич, В.Н. Дудакова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 2. – С. 37-39.
7. Why do niches develop in Caesarean uterine scars? Hypotheses on the aetiology of niche development / A.J.M.W. Vervoort [et al.] // Human Reprod. – 2015. – Vol. 30, № 12. – P. 26952702. DOI: 10.1093/humrep/dev240.

REFERENCES

1. Krasnopol'skij VI, Buyanova SN, Shchukina NA, Logutova LS. Nesostoyatel'nost' shva (rubca) na matke posle kesareva secheniya: problemy i resheniya (*Failure of the suture (scar) on the uterus after cesarean section: problems and solutions*). Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2015;15(3):4-8. (In Russ.)
2. Olivier Donnez MD. Cesarean scar defects: management of an iatrogenic pathology whose prevalence has dramatically increased. Views Reviews. 2020;April 01:704-716. (in Engl)
3. Polyaniin DV, Mihel'son AA, Melkozerova OA, Luk'yanova KD. Discussion issues of incompetent uterine scar in the era of the caesarian section epidemic. Ural Medical Journal. 2019;(5):17-22. (In Russ.)
4. Pavlova TYu, Filippova RD, Kramarskij VA, Argunov VA. Kompleksnaya ocenka haraktera reparativnyh processov v oblasti razreza matki posle kesareva secheniya (*Comprehensive assessment of the nature of reparative processes in the area of the uterine incision after cesarean section*). Yakut medical journal. 2008;(4):37-40. (In Russ.)
5. Gustovarov TA, Ivanyan AN, Korzhuev SI. Management of pregnancy and labor in patients with an uterine scar after cesarean section. Russian bulletin of obstetrician-gynecologist. 2007;(4):45-9. (In Russ.)
6. Kramarskij VA, Mashchakevich L.I, Dudakova VN. Osnovnye faktory riska razvitiya nepolnocennosti rubca na matke posle kesareva secheniya (*The main risk factors for the development of inferior scar on the uterus after cesarean section*). Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2003;(2):37-9. (In Russ.)
7. Vervoort AJMW, Uittenbogaard LB, Hehenkamp WJK. [et al.] Why do niches develop in Caesarean uterine scars? Hypotheses on the aetiology of niche development. Human Reprod. 2015;30(12):26952702. (in Engl) DOI: 10.1093/humrep/dev240.

УДК 616.133.33:616-073.7
© Коллектив авторов, 2024

Т.Р. Вильданов^{1,2}, В.В. Плечев¹, Л.Г. Чудновец³, М.С. Загидулина³, Д.В. Плечева¹

ВЛИЯНИЕ ВРЕМЕННЫХ ИНТЕРВАЛОВ НА РАЗВИТИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №21», г. Уфа

³ГБУЗ РБ «Клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Уфа

Цель. Оценка влияния временных промежутков на развитие геморрагической трансформации у пациентов с острым ишемическим инсультом после проведения внутрисосудистой тромбэмболэктомии.

Материал и методы. Пациенты были разделены на две группы: с развитием геморрагической трансформации (ГТ) (n=68; 40,5%), средний возраст которых – 68,4±10,4 года, и без геморрагической трансформации (n=100; 59,5%), средний возраст – 66,7±9,2 года. Проведена оценка корреляционной связи между развитием геморрагической трансформации и временными интервалами: время от начала симптоматики до поступления в стационар, время от начала симптоматики до начала проведения мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга (МСКТ), время от поступления в стационар до начала проведения МСКТ, время от начала симптоматики до начала проведения системной тромболитической терапии (СТЛТ), время от поступления в стационар до начала проведения СТЛТ, время от начала симптоматики до пункции артерии, время от поступления в стационар до пункции артерии, время от начала проведения МСКТ до пункции артерии.

Результаты. В изучаемых группах отмечается прямая слабая корреляционная связь между развитием геморрагической трансформации и временем до пункции артерии (коэффициент $r=0,206$ при уровне $p=0,01$ от начала симптоматики до пункции артерии, коэффициент $r=0,188$ при уровне $p=0,015$ от поступления в стационар до пункции артерии, коэффициент $r=0,172$ при уровне $p=0,026$ от начала проведения МСКТ до пункции артерии).

Заключение. Анализ временных интервалов позволяет нам понять, на каком этапе идет задержка времени до пункции артерии, разобрать детально причины и предпринять меры по устранению этих причин для сокращения времени до пункции артерии. Оптимизация маршрутизации пациента, позволяет сократить время до пункции артерии, что уменьшает шанс развития геморрагической трансформации и улучшает исходы лечения пациентов с острым ишемическим инсультом.

Ключевые слова: геморрагическая трансформация, острый ишемический инсульт, факторы риска геморрагической трансформации, предикторы геморрагической трансформации.

T.R. Vildanov, V.V. Plechev, L.G. Chudnovets, M.S. Zagidulina, D.V. Plecheva
**INFLUENCE OF TIME INTERVALS
 ON THE DEVELOPMENT OF HEMORAGIC
 TRANSFORMATION IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE**

Objective. Evaluation of the influence of time intervals on the development of hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke after intravascular thromboembolectomy.

Material and methods. All patients were divided into two groups: with the development of hemorrhagic transformation (n = 68; 40.5%), average age 68.4±10.4 years old and without hemorrhagic transformation (n = 100; 59.5%), average age 66.7±9.2 years. The correlation between the development of hemorrhagic transformation and time intervals was assessed: the time from the onset of symptoms to admission to the hospital, the time from the onset of symptoms to the start of brain multislice computed tomography, the time from admission to the hospital to the start of brain multislice computed tomography, the time from the onset of symptoms to the onset of thrombolysis, time from admission to the hospital to the start of thrombolysis, time from the onset of symptoms to arterial puncture, time from admission to the hospital to arterial puncture, time from the start of multispiral computed tomography to arterial puncture.

Results. In the studied groups, there was a direct weak correlation between the development of hemorrhagic transformation and the time to arterial puncture (coefficient $r = 0.206$ at $p = 0.01$ (from the onset of symptoms to arterial puncture), coefficient $r = 0.188$ at $p = 0.015$ (from admission to the hospital before arterial puncture), coefficient $r = 0.172$ at $p = 0.026$ (from the beginning of multislice computed tomography to arterial puncture)).

Conclusion. Analysis of time intervals allows us to understand at what stage there is a delay in time before arterial puncture, to analyze in detail the reasons and to take measures to eliminate these reasons to reduce the time before arterial puncture. Optimizing patient routing allows to shorten the time for arterial puncture, which reduces the chance of developing hemorrhagic transformation and improves treatment outcomes for patients with acute ischemic stroke.

Key words: hemorrhagic transformation, acute ischemic stroke, risk factors for hemorrhagic transformation, predictors of hemorrhagic transformation.

В настоящее время единственным эффективным методом лечения пациентов с острым ишемическим инсультом с окклюзией крупной артерии является реперфузионная терапия, в которую входят системная тромболитическая терапия (СТЛТ) и внутрисосудистая тромбэмболизомия (ВСТЭ) [1]. Возможность проведения реперфузионной терапии ограничивается «терапевтическим окном» и зоной формирования ишемического очага. Лечение пациентов за пределами «терапевтического окна» может способствовать дополнительному повреждению тканей и увеличению риска геморрагической трансформации (ГТ) [2].

Геморрагическая трансформация является частым и грозным осложнением острого ишемического инсульта после рентгеноэндоваскулярных вмешательств, которое происходит за счет повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера и проникновения клеток крови в паренхиму головного мозга, что влияет на непосредственные госпитальные и отдаленные исходы лечения [3]. Частота геморрагической трансформации согласно мировой литературе составляет 10-40% в зависимости от проводимых инструментальных методов диагностики [4]. Несмотря на развитие инсультной службы в стране, до сих пор остаются проблемы в оптимальной маршрутизации пациентов и в правильном определении времени начала симптоматики, что приводит к удлинению времени достижения реперфузии и отсутствию дополнительных диагностических инструмен-

тальных исследований, а это в свою очередь непосредственно влияет на результаты лечения.

Целью нашего исследования является оценка влияния ключевых временных интервалов до момента пункции артерии на развитие геморрагической трансформации у пациентов с острым ишемическим инсультом после проведения внутрисосудистой тромбэмболизомии.

Материал и методы

В основу работы положен одноцентровой ретроспективный анализ случаев внутрисосудистой тромбэмболизомии при остром нарушении мозгового кровообращения головного мозга по ишемическому типу у 168 пациентов на базе Клинической больницы скорой медицинской помощи города Уфы в период с 2017 по 2021 гг. (168 пациентов). Исследование было проведено с учётом положений Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», а также в соответствии с регламентами локальных этических комитетов клиник, участвующих в исследовании. Критерии включения в исследование: пациенты с острым ишемическим инсультом в период терапевтического окна, подходящие под критерии проведения внутрисосудистой тромбэмболизомии согласно клиническим рекомендация [1]. Критерии исключения из исследования: развитие геморрагической трансформации более чем через 24 часа после проведения внутрисосудистой тромбэмболик-

томии, отказ пациента или их родственников от участия в исследовании (отказ от обработки персональных данных).

В условиях приемного покоя всем пациентам с диагнозом острое нарушение мозгового кровообращения проводились неврологический осмотр и необходимый объем клинико-лабораторные и инструментальные исследования.

Оценка формирования ишемических изменений и развития геморрагических осложнений проводилась в течении 24 часов по результату мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) головного мозга. Пациенты были разделены на две группы: с развитием геморрагической трансформации (ГТ) ($n=68$; 40,5%), средний возраст – $68,4 \pm 10,4$ года и без геморрагической трансформации ($n=100$; 59,5%), средний возраст – $66,7 \pm 9,2$ года.

Проведена оценка временных интервалов: время от начала симптоматики до поступления в стационар, время от начала симптоматики до начала проведения МСКТ, время от поступления в стационар до начала проведения МСКТ, время от начала симптоматики до начала проведения СТЛТ, время от поступления в стационар до начала проведения СТЛТ, время от начала симптоматики до пункции артерии, время от поступления в стационар до пункции артерии, время от начала проведения МСКТ до пункции артерии. С неизвестным или неясным временем начала симптоматики было 10 пациентов. При проведении статистической обработки показателей временных интервалов, когда была необходимость учитывать точное время начала симптоматики, данные пациенты были исключены.

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета IBM SPSS Statistics 26. Использовали параметрические методы статистики с вычислением среднего значения (M) \pm стандартного отклонения (SD), выборки сравнивались с учетом критерия Манна–Уитни, Хи-квадрат для независимых выборок. Для оценки корреляционной связи использовали непараметрический коэффициент Спирмена. Различия считали достоверными при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Достоверных различий по полу, возрасту и неврологическому дефициту по шкале NIHSS в исследуемых группах не выявлено ($p > 0,05$). Показатели ранних ишемических изменений согласно КТ, оцениваемые по шкале ASPECTS, составили: $8,5 \pm 1,3$ балла в группе с геморрагической трансформацией против $8,9 \pm 1,2$ балла в группе

без геморрагической трансформации ($p=0,045$).

Согласно полученным данным по времени от начала симптоматики до поступления в стационар, от начала симптоматики до начала проведения МСКТ, от поступления в стационар до начала проведения МСКТ, от начала симптоматики до начала проведения СТЛТ, от поступления в стационар до начала проведения СТЛТ достоверных различий не оказалось. Время до пункции артерии в группе пациентов с геморрагической трансформацией (ГТ) достоверно было больше на всех этапах госпитализации по сравнению с группой без ГТ: время от начала симптоматики составило 269 ± 117 мин. против 231 ± 109 мин. ($p=0,010$), время от поступления составило 116 ± 37 мин. против 110 ± 75 мин. ($p=0,015$), время от начала проведения МСКТ составило 89 ± 34 мин. против 84 ± 64 мин. ($p=0,026$) соответственно (см. таблицу).

Таблица
Сравнение временных интервалов при оказании неотложной помощи пациентам с острым ишемическим инсультом

Показатели	Группа без ГТ ($n = 100$)	Группа с ГТ ($n = 68$)	p
Время от начала симптоматики до поступления в стационар, $M \pm SD$, мин.	129 ± 89	153 ± 116	ns
Время от начала симптоматики до начала проведения МСКТ, $M \pm SD$, мин.	144 ± 93	180 ± 118	ns
Время от поступления в стационар до начала проведения МСКТ, $M \pm SD$, мин.	21 ± 12	26 ± 27	ns
Время от начала симптоматики до начала проведения СТЛТ, $M \pm SD$, мин.	127 ± 53	153 ± 64	ns
Время от поступления в стационар до начала проведения СТЛТ, $M \pm SD$, мин.	23 ± 15	30 ± 24	ns
Время от начала симптоматики до пункции артерии, $M \pm SD$, мин.	231 ± 109	269 ± 117	0,010
Время от поступления в стационар до пункции артерии, $M \pm SD$, мин.	110 ± 75	116 ± 37	0,015
Время от начала проведения МСКТ до пункции артерии, $M \pm SD$, мин.	84 ± 64	89 ± 34	0,026

В изучаемых группах отмечается прямая слабая корреляционная связь между развитием геморрагической трансформации и временем до пункции артерии (коэффициент $r=0,206$ при уровне $p=0,01$ от начала симптоматики до пункции артерии, коэффициент $r=0,188$ при уровне $p=0,015$ от поступления в стационар до пункции артерии, коэффициент $r=0,172$ при уровне $p=0,026$ от начала проведения МСКТ до пункции артерии). Несмотря на достоверно значимые различия между некоторыми временными интервалами, их кор-

реляционная связь в изучаемых группах оказалась слабой, что может быть связано с малой выборкой и требует дальнейшего детального изучения.

Своевременное достижение реперфузии жизнеспособных тканей головного мозга является фундаментальным принципом, лежащим в основе реперфузионной терапии при инсульте. Так, M. Mikael et al. показали в своем исследовании, что скорректированное соотношение шансов для каждого 30-минутного увеличения времени составило 1,21 (95% доверительный интервал, 1,09-1,34; $p < 0,001$) для смертности, 1,21 (95% доверительный интервал, 1,10-1,33) для внутримозгового кровоизлияния [5]. C. Preterre et al. в своей работе показали, что время до пункции артерии является независимым фактором риска развития геморрагической трансформации [6]. C. Preterre et al. в своем исследовании получили следующие результаты: в группе без развития геморрагической трансформации среднее время от нача-

ла симптоматики до пункции артерии составило 242 минуты, в группе пациентов у которых развилась геморрагическая трансформация после проведения ВСТЭ, – 275 минут ($p < 0,0001$).

Выводы

Результаты исследования показали достоверно значимые различия в некоторых временных интервалах в изучаемых группах и корреляционную взаимосвязь между развитием геморрагической трансформации и временем до пункции артерии на различных этапах. Анализ временных интервалов позволяет нам понять, на каком этапе идет задержка времени до пункции артерии, детально разобрать причины и предпринять меры по устранению этих причин для сокращения времени до пункции артерии. Оптимизация маршрутизации пациента сократит время до пункции артерии, что уменьшит шанс развития геморрагической трансформации и улучшит исходы лечения пациентов с острым ишемическим инсультом.

Сведения об авторах статьи:

Вильданов Тагир Рафаэлевич – аспирант кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению ГБУЗ РБ ГКБ 21. Адрес: 450083, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: vildanov.tag@yandex.ru.

Плечев Владимир Вячеславович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450083, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. Тел. 8(347)255-39-66.

Чудновец Лев Георгиевич – к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ РБ КБСМП. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2.

Загидулина Мария Сергеевна – врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению ГБУЗ РБ КБСМП. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2.

Плечева Дина Владимировна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450083, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. Тел. 8(347)223-11-17.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых» / А.А.Акжигитов [и др.] // Москва, 2021. – С.1-260.
2. Sun, J. Risk factors of hemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke: A systematic review and meta-analysis / J. Sun // Front. Neurol. – 2023. – Vol. 14. – P. 1079205c.
3. Pathophysiology of Blood-Brain Barrier Permeability Throughout the Different Stages of Ischemic Stroke and Its Implication on Hemorrhagic Transformation and Recovery. / S. Bernardo-Castro [et al.] // Frontiers in neurology – 2020. – Vol. 11. – P.594672.
4. Elsaid, N. Radiological predictors of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke: An evidence-based analysis. / N. Elsaid, W. Mustafa, A. Saied // The neuroradiology journal – 2020. – Vol. 33, № 2. – P.118-133.
5. Impact of onset-to-reperfusion time on stroke mortality: a collaborative pooled analysis. / M. Mazighi [et al.] // Circulation – 2013. – Vol. 127, № 19 – P.1980-1985.
6. Prognosis and risk factors associated with asymptomatic intracranial hemorrhage after endovascular treatment of large vessel occlusion stroke: a prospective multicenter cohort study. / P. Constant Dit Beauflis [et al.] // European journal of neurology – 2021. – Vol. 28, № 1 – P. 229-237.

REFERENCES

1. Akhigitov A.A. [et al.] Federal'nye klinicheskie rekomendacii «Ishemicheskij insult i tranzitornaja ishemicheskaja ataka u vzroslyh» (*Federal clinical recommendations - Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults*). Moscow, 2021:1–260. (in Russ).
2. Sun J. Risk factors of hemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Front. Neurol.* 2023;14:1079205c. (in Engl).
3. Bernardo-Castro S., Sousa J.A., Brás A., Cecília C., Rodrigues B., Almendra L., Machado C., Santo G., Silva F., Ferreira L., Santana I., Sargento-Freitas J. Pathophysiology of Blood-Brain Barrier Permeability Throughout the Different Stages of Ischemic Stroke and Its Implication on Hemorrhagic Transformation and Recovery. *Frontiers in neurology.* 2020;11:594672. (in Engl).
4. Elsaid N., Mustafa W., Saied A. Radiological predictors of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke: An evidence-based analysis. *The neuroradiology journal.* 2020;33(2):118–133. (in Engl).
5. Mazighi M., Chaudhry S.A., Ribo M., Khatri P., Skoloudik D., Mokin M., Labreuche J., Meseguer E., Yeatts S.D., Siddiqui A.H., Broderick J., Molina C.A., Qureshi A.I., Amarencu P. Impact of onset-to-reperfusion time on stroke mortality: a collaborative pooled analysis. *Circulation.* 2013;127(19):1980–1985. (in Engl).
6. Constant Dit Beauflis P., Preterre C., Gaalon S. De, Labreuche J., Mazighi M., Maria F. Di, Sibon I., Marnat G., Gariel F., Blanc R., Gory B., Consoli A., Zhu F., Richard S., Fahed R., Desal H., Lapergue B., Guillon B., Bourcier R. Prognosis and risk factors associated with asymptomatic intracranial hemorrhage after endovascular treatment of large vessel occlusion stroke: a prospective multicenter cohort study. *European journal of neurology.* 2021;28(1):229–237. (in Engl).

Н.А. Демидова, Л.В. Волевач, Л.В. Габбасова, А.С. Салихова
**ОТНОШЕНИЕ К БОЛЕЗНИ
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ БЕСКАМЕННЫМ
ХОЛЕЦИСТИТОМ В СОЧЕТАНИИ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Цель. Изучить отношение к болезни у пациентов с хроническим бескаменным холециститом в сочетании с избыточной массой тела.

Материал и методы. Было обследовано согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению холецистита 48 человек с хроническим бескаменным холециститом (ХБХ) с нормальной массой тела (1-я группа), 66 человек с хроническим бескаменным холециститом (ХБХ) и избыточной массой тела (ИМТ) (2-я группа) в возрасте 18-44 года. Группа контроля была представлена 36 лицами, не имеющими заболевания желчевыводящей системы и избыточный вес. Данные группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Результаты. У обследуемых лиц определены основные типы отношения к болезни. В 1-й и во 2-й группах наиболее встречаемым был ипохондрический тип отношения к болезни (33,9% и 36,8%) и тревожный (19,7% и 23,3%) соответственно. Не встречался дисфорический тип.

Выводы. Определены ведущие типы отношения к болезни в группах сравнения при хроническом бескаменном холецистите с избыточным весом (ипохондрический, тревожный), что позволит учитывать полученные данные при проведении лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: типы отношения к болезни, хронический бескаменный холецистит, избыточная масса тела.

N.A. Demidova, L.V. Volevach, L.V. Gabbasova, A.S. Salikhova
**ATTITUDE TO THE DISEASE IN OVERWEIGHT PATIENTS
WITH NON-CALCULOUS CHOLECYSTITIS**

The purpose. To study the attitude towards the disease in patients with noncalculous cholecystitis in combination with overweight.

Material and methods. Based on clinical guidelines for the diagnosis and treatment of cholecystitis, 48 people with chronic cholecystitis with normal body weight (group 1), 66 people with chronic noncalculous cholecystitis and overweight (group 2) aged 18-44 years old were examined. The control group was represented by 36 individuals who did not have diseases of the biliary system and were not overweight. These groups were comparable by gender and age.

Results. The main types of attitude towards the disease were identified among the examined individuals. In the first and second groups, the most common type of attitude to the disease was the hypochondriac type (33.9% and 36.8%, respectively), and the anxiety type (19.7% and 23.3%). There was no dysphoric type.

Conclusions. The leading types of attitude towards the disease in comparison groups with noncalculous cholecystitis with overweight (hypochondriac, anxious) were identified, which will allow taking into account the obtained data when carrying out treatment and preventive measures.

Key words: types of attitude towards the disease, chronic noncalculous cholecystitis, overweight.

Проблема заболеваний желчевыводящей системы имеет важное значение в медицинской практике [1,2,3,4,5]. На современном этапе часто выявляется сочетание заболеваний желчевыводящей системы и избыточной массы тела вследствие изменения образа жизни, низкой физической активности, ритма питания, диетических привычек, увеличения уровня тревожных расстройств [6,7,8,9]. Изменение психологических характеристик пациентов меняет их отношение к своему состоянию и имеющимся заболеваниям [10].

У пациентов с желчевыводящей патологией особенно важно определять отношение к болезни в связи с изменениями их психоэмоционального статуса. У данных пациентов изучение отношения к болезни в сочетании с избыточной массой тела является актуальным.

Целью исследования – изучить отношение к болезни у пациентов с патологией желчевыводящих путей в сочетании с избыточной массой тела.

Материал и методы. Было обследовано согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению холецистита, 2021 г. 48 человек с хроническим бескаменным холециститом (ХБХ) с нормальной массой тела (1-я группа), 66 человек с хроническим бескаменным холециститом (ХБХ) и избыточной массой тела (ИМТ) (2-я группа) в возрасте 18-44 года. Группа контроля была представлена 36 лицами, не имеющими заболевания желчевыводящей системы и избыточного веса. Данные группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Для идентификации избыточной массы тела применены следующие критерии: масса тела, индекс массы тела, объем талии (ОТ), объем бедер (ОБ), ОТ/ОБ. Избыточной массой тела считали значения 25,0-29,9 кг/м² (Классификация ожирения по ИМТ, ВОЗ, 1997 г.).

Оценка типа отношения к болезни была проведена с применением методики ТОБОЛ (разработана в лаборатории клинической психологии Ленинградского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева и опрос-

ника о широком спектре отношений личности, связанных с болезнью (Личко А.Е. с соавт., 1987)). Представлена с двенадцатью таблицами-характеристиками: самочувствие, настроение, сон и пробуждение ото сна, аппетит и отношение к еде, отношение к заболеванию, отношение к лечению, отношение к врачам и медицинскому персоналу, отношение к родным и близким, отношение к работе и учебе, отношение к окружающим, отношение к одиночеству, отношение к будущему.

По данной методике вычисляются двенадцать типов отношения к заболеванию: гармоничный, эргопатический, анозогнозический, тревожный, ипохондрический, неврастенический, меланхолический, апатический, сенситивный, эгоцентрический, паранойяльный, дисфорический. Подбирается код для каждого выбранного утверждения в специальной таблице, затем проводится суммирование диагностического коэффициента для каждой из двенадцати значений шкал.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с применением пакетов программ (Statistica, MS Excel). Характер распределения количественных признаков оценивался по критерию Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении применялись методы параметрической статистики (средняя арифметическая, стандартная ошибка – критерий Стьюдента, коэффициент линейной корреляции Пирсона). При ненормальном распределении вычислялась медиана. Достоверность различий количественных показателей оценивалась по критерию Манна–Уитни, а относительных показателей по χ^2 -критерию Пирсона и точному методу Фишера. Проверка статистических гипотез выполнялась при критическом уровне $p=0,05$. Корреляция оценивалась коэффициентом корреляции Спирмена.

Были учтены требования Хельсинкской декларации и Положения локального этического комитета вуза.

Результаты и обсуждение

В результате исследования наиболее чаще у лиц 1-й группы при сравнении с контрольной группой наблюдался ипохондрический тип отношения к болезни – 33,9%, $p=0,0002$. В 19,4% случаев – тревожный тип, $p>0,05$, неврастенический тип – в 19,7%, $p=0,04$; сенситивный тип – в 8,3%, $p=0,01$; эгоцентрический тип – в 2,1%, $p>0,05$ случаев. В 2,7% случаев определены меланхолический и апатический типы реагирования, $p>0,05$. В 1-й группе пациентов выявлены 14,6% типов реагирования на болезнь первого блока, что соответ-

ствовало удовлетворительной психосоциальной адаптации пациента вследствие болезни, $p=0,000001$. В 72,9% случаев пациенты имели второй блок типов отношения к болезни, характеризующийся интрапсихической направленностью, угнетенным состоянием, «уходом в болезнь», $p=0,000001$. Третий блок отношений представлен в 12,5% случаев, $p>0,05$ в виде дезадаптивного поведения пациентов, сосредоточенность на своей личности и отношении с окружающими, демонстрации своих страданий, требований исключительной заботы, чувства стеснения болезни. Только у 4,6% пациентов в 1-й группе был определен гармоничный тип отношения к болезни, $p=0,01$ (рис. 1, рис. 3).

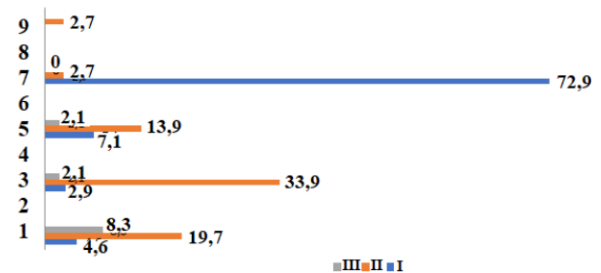


Рис. 1. Шкалы первого, второго, третьего блоков типов отношений к болезни в 1-й группе пациентов (%)

Во 2-й группе наиболее выраженными оказались шкалы второго блока – 77,3%, $p=0,000001$, в составе которого преобладали ипохондрический (36,8%), $p=0,00002$ и тревожный типы (23,3%), $p>0,05$. Реже встречались неврастенический – 14,1% случаев, $p=0,02$ и меланхолический – 3,1%, $p>0,05$ типы. Шкала третьего блока выявилась в 12,1% случаев, $p=0,02$. В его составе сенситивный – 6,1%, эгоцентрический и паранойяльный типы по 3,0%, $p>0,05$. На третьем месте расположилась шкала первого блока – 10,6% случаев, $p=0,000001$, а именно эргопатический – 4,2%, $p=0,002$; анозогнозический, $p=0,00002$ и гармоничный типы, $p=0,0007$, каждый по 3,2%. При сравнении шкал первого и второго блоков групп сравнения (ипохондрический и неврастенический типы) с группой контроля с применением теста Фишера получены достоверные данные, $p<0,05$. Дисфорический и апатический типы реагирования не встречались (рис. 2).

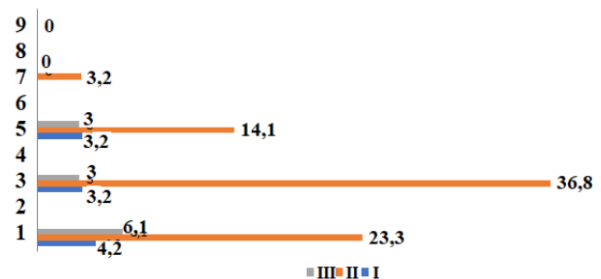


Рис. 2. Шкалы первого, второго и третьего блоков типов отношений к болезни во 2-й группе пациентов (%)

В 1-й и во 2-й группах пациентов при сравнении с группой контроля наиболее чаще встречались типы отношения к болезни по шкале второго блока (ипохондрический, тревожный, неврастенический, меланхолический, апатический), 72,9% и 77,3%, $p=0,000001$; шкала первого блока (гармоничный, эргопатический, анозогнозический) соответственно составила 14,6% и 10,6%, $p=0,0000001$ (рис.3.).

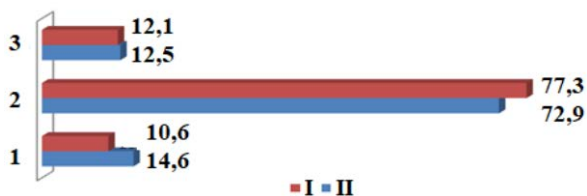


Рис. 3. Шкалы блоков типов отношения к болезни в 1-й и во 2-й группах пациентов (%)

В группах сравнения шкала третьего блока (сенситивный, эргоцентрический, пара-

нойальный) встречалась в 12,5% и 12,1% случаев, $p=0,07$ и $p=0,02$ соответственно.

Заключение

Таким образом, в ходе проведенного исследования выявлено, что отношение к болезни у пациентов с хроническим бескаменным холециститом при избыточной массе тела достоверно отличается в сравнении с группой пациентов с хроническим бескаменным холециститом показателей блоков реагирования на болезнь. Для пациентов наиболее характерны типы отношения к болезни второго блока – ипохондрический и неврастенический. Принцип учета индивидуальных клинико-функциональных и психоэмоциональных особенностей у пациентов с хроническим бескаменным холециститом с избыточной массой тела способствует оценке типов отношений к своему состоянию и проведению эффективных лечебно-профилактических мероприятий.

Сведения об авторах статьи:

Демидова Надежда Александровна – ассистент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, Ленина, 3. E-mail: nad_dem@inbox.ru.

Волевач Лариса Васильевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, Ленина, 3. E-mail: larisa_volevach@mail.ru.

Габбасова Лилия Вадимовна – к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, Ленина, 3. E-mail: liligab@yandex.ru.

Салихова Альфира Сибгатовна – к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, Ленина, 3. E-mail: alfira_76@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин, В.Т. Гастроэнтерология / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина, А.О. Буеверов // Национальное руководство. – 2018. – 480 с.
- Маев, И.В. Билиарный континуум: актуальный взгляд на заболевания желчевыводящих путей / И.В. Маев, Д.С. Бордин, Т.А. Ильчишина, Ю.А. Кучерявый // Медицинский совет. – 2021. – №15. – С.122-134. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-122-134>.
- Маев, И.В. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – заболевание XXI века / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый // Consilium Medicum. – 2022. – №24(5). – С.325–332. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201532.
- Kim, Y.M. Litholytic agents as an alternative treatment modality in patients with biliary dyspepsia/Y.M. Kim, S.I. Jang, J.H. Cho, D.H. Koh [et al.] // Medicine (Baltimore) - 2020. -№99(34):e21698. doi: 10.1097/MD.00000000000021698.
- Pillenhalli Maheshwarappa, R. Association of gallbladder hyperkinesia with acalculous chronic cholecystitis: A case-control study/ R. Pillenhalli Maheshwarappa, Y. Menda, M.M. Graham, S.A. Boukhar [at all.] // Surgery - 2020. - №168(5) - P.800-808. doi: 10.1016/j.surg.2020.06.005.
- Волевач, Л.В. Факторы риска, пищевое поведение у лиц при хроническом некалькулезном холецистите с избыточным весом / Л.В. Волевач, Н.А. Демидова, А.Ш. Нафикова, А.А. Камалова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2022. – Т.17, №4 (100). – С. 9-13.
- Волевач, Л.В. Взаимосвязи психоэмоционального состояния и биохимического состава желчи у лиц молодого возраста с билиарной патологией / Л.В. Волевач, Н.А. Демидова, А.А. Камалова, Р.Д. Гурьев, Л.В. Габбасова, Р.А. Гарипова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №6.; [Электронный ресурс] URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28314>.
- Di Ciaula, A. Cholesterol cholelithiasis: part of a systemic metabolic disease, prone to primary prevention / A. Di Ciaula, D.Q. Wang, P. Portincasa // Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2019. – 13(2). – P.157-171. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1549988>.
- Печерских, М.В. Внутривенный холестаз и его коррекция у больных хроническим некалькулезным холециститом / М.В. Печерских, Л.И. Ефремова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – №10. – С.32-38. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-206-10-32-38>.
- Волевач, Л.В. Личностно ориентированная образовательная программа у пациентов с желчевыводящей патологией / Л.В. Волевач, А.С. Сарсенбаева, Л.В. Габбасова, Н.А. Демидова, Р.А. Гарипова, Р.Д. Гурьев, А.А. Камалова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – №162(2). – С. 79-83.

REFERENCES

- Ivashkin, V.T., T.L. Lapina, A.O. Bueverov. Gastroenterologiya. Natsional'noe rukovodstvo (Gastroenterology. National Guidelines). 2018: 480. (In Russ).
- Maev I.V., Bordin D.S., Ilchishina T.A., Kucheryavyy Yu.A. The biliary continuum: an up-to-date look at biliary tract diseases. Meditsinskiy sovet = Medical Council.2021;15:122-134. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-122-134>.
- Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Metabolically associated fatty liver disease – a disease of the 21st century. Consilium Medicum. 2022;24(5):15-22. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2022.5.201532.
- Kim Y.M., Jang S.I., Cho J.H., Koh D.H. et al. Litholytic agents as an alternative treatment modality in patients with biliary dyspepsia. Medicine (Baltimore).2020;99(34):e21698. (in Engl) doi: 10.1097/MD.00000000000021698.
- Pillenhalli Maheshwarappa R., Menda Y., Graham M.M., Boukhar S.A. [at al.] Association of gallbladder hyperkinesia with acalculous chronic cholecystitis: A case-control study. Surgery. 2020;168(5):800-808. (in Engl) doi: 10.1016/j.surg.2020.06.005.
- Volevach L.V., Demidova N.A., Nafikova A. Sh. [et al.] Risk factors, eating behavior in people with chronic non-calculous cholecystitis with excessive weight. Bashkortostan Medical Journal. 2022;17(4):9-13. (In Russ)

7. Volevach L.V., Demidova N.A., Kamalova A.A. [et al.] The relationship of emotional status and biochemical composition of bile in young patients with biliary pathology. Modern problems of science and education. 2018;6. [Electronic resource] URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28314>. (In Russ).
8. Di Ciaula A., Wang D.Q., Portincasa P. Cholesterol cholelithiasis: part of a systemic metabolic disease, prone to primary prevention. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019;13(2):157-171. (in Engl) <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1549988>.
9. Pecherskikh M.V., Efremova L.I. Intrahepatic cholestasis and its correction in patients with chronic acalculous cholecystitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;10:32-38. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-206-10-32-38>.
10. Volevach L.V., Sarsenbaeva A.S., Gabbasova L.V., Demidova N.A. [et al.] The personal oriented educational program in the management of patients with biliary pathology. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;2:79-83. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-162-2-79-83>.

УДК 578.834.1:577.171

© Я.В. Маликова, Д.А. Валишин, Р.Т. Мурзабаева, 2024

Я.В. Маликова, Д.А. Валишин, Р.Т. Мурзабаева
НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19)
У ВЗРОСЛЫХ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования. Изучить динамику клинико-лабораторных и гормональных параметров щитовидной железы и надпочечников у взрослых пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания.

Материал и методы. Проведено клинико-лабораторное обследование 166 больных в возрасте от 18 до 65 лет с подтвержденным диагнозом U07.1 Коронавирусная инфекция (COVID-19). Преобладали пациенты со среднетяжелым течением COVID-19 и – составили 140 (84,33%) человек. Тяжелое течение инфекции отмечалось у 26 (15,66%) пациентов. Больные поступали в стационар в разные сроки от момента заболевания (со 2-го до 19-го дня болезни), в среднем на 8,34±0,37 дня.

Результаты. У пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течений преобладают катарально-респираторный синдром, синдром интоксикации и полиорганной дисфункции. При тяжелом течении болезни развивается выраженный иммуно-воспалительный синдром со значимым повышением сыровоточного уровня D-димера (505,5±171,34 нг/мл), С-реактивного белка (52,75±11,52 мг/л), фибриногена (4,91±0,27 г/л) (p<0,05). Выявленные изменения в значениях гормонов щитовидной железы и надпочечников у пациентов в остром периоде среднетяжелого и тяжелого COVID-19 не зависят от тяжести течения заболевания. У реконвалесцентов COVID-19 через 6 месяцев после перенесенного заболевания содержания гормонов щитовидной железы и надпочечников в крови в целом достигает значений группы контроля (p<0,05).

Ключевые слова: COVID-19, тиреотропный гормон, тироксин общий, трийодтиронин свободный, кортизол.

Ya.V. Malikova, D.A. Valishin, R.T. Murzabaeva
NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)
IN ADULTS: CLINICAL AND LABORATORY FEATURES

The aim of the research was to study the dynamics of clinical, laboratory and hormonal parameters of the thyroid gland and adrenal glands in adult patients with COVID-19, depending on the severity of the disease.

Material and methods. 166 case histories of patients with a confirmed diagnosis of U07.1 Coronavirus infection (COVID-19), aged 18 to 65 years old, have been studied. Patients with moderate COVID-19 prevailed and amounted to 140 people (84.33%), severe infection was noted in 26 patients (15.66%). Patients were admitted to the hospital at different times from the moment of the disease (from the second to the 19th day of the disease), on average for 8.34±0.37 days.

Results. In patients with moderate to severe COVID-19, catarrhal respiratory syndrome, intoxication syndrome and multiple organ dysfunction prevail. In severe disease, a pronounced immune-inflammatory syndrome develops and is characterized by a significant increase in serum levels of D-dimer (505.5±171.34 ng/ml), C-reactive protein (52.75±11.52 mg/l), fibrinogen (4.91±0.27 g/l) (p<0.05). The revealed changes in the values of thyroid and adrenal hormones in patients during acute period of moderate and severe COVID-19 do not depend on the severity of the disease. In COVID-19 convalescents, 6 months after the disease, the content of thyroid and adrenal hormones in the blood generally reaches the values of the control group (p<0.05).

Key words: COVID-19, thyroid-stimulating hormone, thyroxine, free triiodothyronine, cortisol.

Начиная с декабря 2019 года инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (COVID-19, НКВИ), распространилась по всему миру, заболели миллионы людей.

Разнообразие в клинических проявлениях и полиорганная дисфункция, характерные для COVID-19, связаны как с прямым воздействием вируса на клетки-мишени, так и с косвенным повреждением, обусловленным выраженными иммуно-воспалительными реакциями на вирус, с вовлечением систем свертывания крови, цитокинов и комплемента [8,11,12,15,17,18].

Имеются сообщения о тканевой тропности SARS-CoV-2 к сердечно-сосудистой, желу-

дочно-кишечной и нервной системам [13]. Кроме того, было обнаружено, что многочисленные эндокринные органы, такие как поджелудочная железа, яички, яичники, надпочечники, щитовидная железа и гипофиз, экспрессируют ACE2, поэтому являются органами-мишенями для SARS-CoV-2 [7,10]. В настоящее время ведется активное изучение влияния COVID-19 на эндокринную систему инфицированного.

Цель исследования – изучить динамику клинико-лабораторных и гормональных параметров щитовидной железы и надпочечников у взрослых пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания.

Материал и методы

Проведено клинико-лабораторное обследование 166 больных с подтвержденным диагнозом U07.1 Коронавирусная инфекция (COVID-19) средней (140 больных) и тяжелой степени (26 пациентов) тяжести течения. Пациенты в возрасте от 18 до 65 лет находились на стационарном лечении в ГБУЗ РКИБ г. Уфа (филиал в с. Зубово). Верификация диагноза проводилась с помощью ПЦР-теста при выявлении РНК вируса SARS-CoV-2 в назофарингеальных мазках. Среди исследуемых пациентов было 86 (51,80%) мужчин и 80 (48,19%) женщин.

Критериями включения больных в исследование были: наличие клинических симптомов и подтвержденного диагноза U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован), возраст от 18 до 65 лет.

Критериями невключения в исследование явились наличие хронических соматических (новообразования, болезни крови, эндокринной системы, нервной системы, системы кровообращения, психические расстройства и др.) и инфекционных (хронический вирусный гепатит В, С, D, ВИЧ-инфекция и др.) заболеваний, беременность, прием заместительной гормональной терапии, применение в процессе лечения в стационаре глюкокортикоидных препаратов.

В группу контроля включены 35 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 65 лет.

У каждого пациента был сделан забор крови в день госпитализации до начала терапии с целью оценки общего анализа крови, коагулограммы, биохимического анализа крови, уровня гормонов Т4 общего, Т3 свободного, ТТГ и кортизола. Для определения содержания в сыворотке крови исследуемых гормонов использовались стандартные коммерческие тест-наборы фирмы АО «Вектор-Бест» «ТТГ-ИФА-БЕСТ», «Т4 общий-ИФА-БЕСТ», «Т3 свободный-ИФА-БЕСТ», «Кортизол-ИФА-БЕСТ».

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2021 и IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, США). Рассчитывали средние величины (M), стандартную ошибку (m). Для сравнения показателей в двух независимых выборках применен U-критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. С целью сравнения показателей в двух связанных выборках использован T-критерий Уилкоксона. Статистически значимыми считали показатели при $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи показателей применен коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали показатели при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В выборке преобладали пациенты со среднетяжелым течением COVID-19 – 140 (84,33%) человек, тяжелое течение инфекции отмечалось у 26 (15,66%) пациентов. Исследуемые в большинстве случаев поступали в стационар в разные сроки от момента заболевания (со 2-го до 19-го дня болезни), что в среднем составило $8,34 \pm 0,37$ дня.

Половина больных со среднетяжелым течением болезни (72 чел.) поступали в стационар в первую фазу COVID-19 (репликации вируса и виремии). Средний возраст этих пациентов составил $42,31 \pm 1,60$ года.

В фазе развития пневмонита и тромбозоваскулита (вторая фаза), поступило 56 (33,73%) пациентов, из них 37 больных средней и 19 – тяжелой степени тяжести COVID-19. Средний возраст пациентов составил $48,66 \pm 1,66$ года.

В третью фазу заболевания (развитие осложнений или выздоровление) поступило 38 (22,89%) пациентов, из них 31 больной со среднетяжелым и 7 – с тяжелым течением болезни. Средний возраст пациентов составил $46,15 \pm 2,01$ года.

У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течениями COVID-19 в клинике преобладающими являлись синдром интоксикации и катарально-респираторный синдром. При этом одышка и дискомфорт в грудной клетке, отражающие поражение нижних отделов дыхательных путей, и симптомы поражения нервной системы статистически значимо чаще наблюдались у больных с тяжелым течением болезни ($p < 0,05$) (табл. 1).

При оценке тяжести течения и динамики COVID-19 учитывались данные общеклинического и биохимического анализов крови, коагулограммы (табл. 2).

Как следует из табл. 2, тяжелое течение COVID-19 характеризуется развитием более выраженного иммунно-воспалительного синдрома: статистически значимым повышением уровня D-димера, фибриногена, а также СРБ, АЛТ, АСТ, укорочением тромбинового времени ($p < 0,05$). При сравнении показателей группы контроля и исследуемых пациентов выявлено статистически значимое превышение показателей СОЭ, СРБ, фибриногена, D-димера как при среднетяжелом, так и при тяжелом течениях заболевания ($p < 0,05$).

Средние значения изучаемых гормонов щитовидной железы и надпочечников у пациентов среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 оказались в пределах нормы.

Таблица 1

Клинические проявления у пациентов с COVID-19	Число больных (количество лиц / % от общего числа)			
	общее количество, (n=166)	средней тяжести, n=140	тяжелой степени, n=26	значимость различий – p
Слабость	149 (89,15%)	125 (88,57%)	24 (92,30%)	
Одышка	51 (30,72%)	29 (20,71%)	22 (84,61%)	*p<0,05
Кашель, преимущественно сухой	47 (28,31%)	36 (25,71%)	11 (42,30%)	
Головная боль	37 (22,28%)	31 (22,14%)	6 (23,07%)	
Дискомфорт в грудной клетке	36 (21,68%)	23 (16,42%)	13 (50%)	*p<0,05
Насморк	36 (21,68%)	33 (23,57%)	3 (11,53%)	
Жидкий стул	7 (4,81%)	6 (4,28%)	1 (3,84%)	
Спутанность сознания	7 (4,81%)	0	7 (30,76%)	*p<0,05
Аносмия	7 (4,81%)	7 (5,71%)	0	
Судороги	2 (1,20%)	0	2 (7,69%)	*p<0,05

* Значимые различия между средней и тяжелой степенями тяжести болезни (p<0,05).

Таблица 2

Показатели	Число больных (количество лиц / % от общего числа)			Статистическая оценка		
	средней тяжести, n=140	тяжелой степени, n=26	группа контроля, (n=35)	P1	P2	P3
WBC, 10 ⁹ /л	7,62±0,30	7,95±0,81	6,83±0,34			
СОЭ, мм/ч	18,83±1,28	27,07±4,34	8,14±0,60	p<0,05	p<0,05	
D-димер, нг/мл	235,12±40,40	505,5±171,34	92,45±9,65	p<0,05	p<0,05	
СРБ, мг/л	20,35±2,64	52,75±11,52	7,23±1,85	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Тромбиновое время, с	15,66±0,34	14,05±0,65	16,09±0,23			p<0,05
Фибриноген, г/л	4,26±0,08	4,91±0,27	3,21±0,12	p<0,05	p<0,05	p<0,05
АЛТ, Ед/л	38,44±2,94	63,48±12,73	29,18±1,85			p<0,05
АСТ, Ед/л	40,05±3,13	78,57±16,37	27,85±1,86			p<0,05

Примечание. P1 отмечены значения при средней степени тяжести, значимо отличающиеся от значений группы контроля (p<0,05); P2 значения при тяжелой степени тяжести, значимо отличающиеся от значений группы контроля (p<0,05); P3 значения, значимо отличающиеся между средней и тяжелой степенями тяжести болезни (p<0,05).

При индивидуальном анализе параметров гормонов выявлены разнонаправленные изменения при отсутствии клинически определяемых симптомов эндокринных нарушений (табл. 3).

Таблица 3

Показатели гормонов щитовидной железы и надпочечников у больных в острый период COVID-19			
Показатели	Средней тяжести, n=140	Тяжелой степени, n=26	Группа контроля, (n=35)
T4 общий, ммоль/л	87,94±1,47	93,18±4,74	82,14±4,13
T3 свободный, моль/л	4,83±0,11	5,08±0,28	5,08±0,13
ТТГ, мМЕ/мл	*1,87±0,16	*1,87±0,33	2,44±0,22
Кортизол, нмоль/л	421,81±30,30	*325,68±56,87	525,20±43,90

* Значения, статистически значимо отличающиеся от значений группы контроля (p<0,05).

При индивидуальном анализе лабораторных данных, как следует из табл. 4, выявлено снижение ТТГ у 12 пациентов со среднетяжелой и у 3 пациентов тяжелой степени COVID-19, что является лабораторным подтверждением развития у данных пациентов субклинического тиреотоксикоза. Субклинический гипотиреоз (увеличение ТТГ при NT4) также выявлено у 12 пациентов со средней и у 3 пациентов с тяжелой степенями тяжести заболевания. Уровень Т4 общего у исследуемых находился в пределах нормы вне зависимости от тяжести течения инфекционного процесса. Синдром низкого Т3 развился у 38 пациентов со среднетяжелой и у 5 пациентов

с тяжелой формами COVID-19, что согласуется с данными литературы.

Так, SARS-CoV-2 может поражать эндокринную систему, поскольку и гипоталамус, и гипофиз, которые регулируют функционирование большинства эндокринных желез, экспрессируют ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), основной белок, с которым SARS-CoV-2 связывается для проникновения в клетки хозяина [4,9].

Помимо гипоталамуса и гипофиза щитовидная железа также экспрессирует ACE2 и может быть непосредственно поражена вирусом [7,10], вследствие чего развивается подострый тиреоидит, в острый период COVID-19 бессимптомно [16].

В соответствии с теорией адаптационного ответа, синдром низкого Т3 представляет собой специфическую защитную реакцию организма на высокое энергопотребление и катоболические процессы путем снижения метаболической активности. Этот синдром проявляется сдвигом метаболизма гормонов щитовидной железы при сохранении ее нормальной функциональности [2].

При оценке уровня кортизола выявлены 38 пациентов среднетяжелой и 2 пациента тяжелой степени тяжести COVID-19 с гиперкортизолиемией, что расценивается как ответная реакция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси на острый инфекционный процесс.

Градации индивидуальных значений исследуемых гормонов у пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течений

Показатели группы контроля (n=35)	Градации у обследуемых значений гормонов в сравнении с группой контроля	Средняя степень тяжести n=140	Тяжелая степень тяжести n=26
		средние значения гормонов / кол-во лиц / % от общего числа больных	
ТТГ, 2,44±0,22 мМЕ/мл	Выше показателей контроля (Субклинический гипотиреоз)	6,82±0,88 (n=12; 8,57%)*	5,80±0,88 (n=3; 11,53%)*
	На уровне значений группы контроля	1,53±0,07 (n=116; 82,85%)	1,54±0,18 (n=20; 76,92%)
	Ниже показателей контроля (Субклинический тиреотоксикоз)	0,21±0,01 (n=12; 8,57%)*	0,21±0,06 (n=3; 11,53%)*
Т3 свободный, 5,08±0,13 пмоль/л	На уровне значений группы контроля	5,40±0,10 (n=102; 72,85%)	5,61±0,22 (n=21; 80,76%)
	Ниже показателей контроля (Синдром низкого Т3)	*3,25±0,09 (n=38; 27,14%)	*2,86±0,29 (n=5; 19,23%)
Т4 общий, 82,14±4,13 ммоль/л	На уровне значений группы контроля	87,94±1,47 (n=140; 100%)	93,18±4,74 (n=26; 100%)
Кортизол, 525,20±43,9 нмоль/л	Выше показателей контроля (Гиперкортизолемиа)	898,88±26,27 (n=38; 27,14%)*	1014,21±185,79 (n=2; 7,69%)*
	На уровне значений группы контроля	482,68±19,45 (n=43; 30,71%)	428,39±40,26 (n=13; 50%)
	Ниже показателей контроля (Гипокортизолемиа)	70,18±5,75 (n=59; 42,14%)*	79,12±15,58 (n=11; 42,30%)*

* Показатели уровня гормонов, выходящие за пределы значений группы контроля.

Гипокортизолемиа у 59 пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, а также у 11 пациентов с тяжелым течением объясняется развитием надпочечниковой недостаточности в результате повреждения гипофиза и надпочечников. Причинами этого процесса могут являться не только прямое воздействие вируса, но и иммуноопосредованные реакции.

Сопутствующими потенциальными факторами, способствующими повреждению надпочечников, являются тромботические явления, аномалии свертывания крови, антифосфолипидный синдром, эндотелиальная дисфункция, тяжелая инфекция COVID-19 с полиорганной недостаточностью и т.д. [6].

Анализ полученных результатов показал, что у исследуемых пациентов значимой зависимости изменений гормональных параметров щитовидной железы и надпочечников от тяжести течения COVID-19 не выявлено, что, по-видимому, можно объяснить отсутствием у них коморбидной патологии и в целом благоприятным течением инфекционного процесса, наступлением выздоровления, отсутствием серьезных осложнений.

При изучении взаимосвязей между сывороточной концентрацией гормонов щитовидной железы и надпочечников выявлена значимая прямая корреляция между уровнем ТТГ и уровнем кортизола у больных вне зависимости от степени тяжести болезни ($p < 0,05$; $r = 0,261$), что, по-видимому, связано с развитием ответной реакции на острый инфекционный процесс. Увеличение ТТГ, по-видимому, связано с возникающим гипотиреозом по принципу «обратной связи», а также тем, что ТТГ является провоспалительным гормоном, стимулирующим иммунную систему. Также выявлены корреля-

ции между колебаниями значений ТТГ и тромбинового времени: при ТТГ ниже уровня группы контроля укорочение тромбинового времени до $13,76 \pm 0,48$ с, при ТТГ выше нормативных показателей удлинение тромбинового времени до $18,14 \pm 2,44$ с ($p < 0,05$), что согласуется с данными литературы.

У пациентов с тяжелым течением COVID-19 выявлены взаимосвязи между клинико-лабораторными данными. При отклонении показателей ТТГ от уровня группы контроля отмечались корреляции с некоторыми клиническими симптомами. Так, наблюдались прямые взаимосвязи между снижением или повышением значений ТТГ и развитием судорог, низким уровнем ТТГ и преобладанием в клинике рвоты ($p < 0,05$). Лабораторно при снижении концентрации ТТГ отмечалось значительное удлинение АЧТВ до $37,5 \pm 1,7$ с. ($p < 0,05$). При увеличении продукции ТТГ выше значений группы контроля выявлены нарастание уровня СРБ до 20 норм ($115,36 \pm 36,26$ мг/л) и укорочение ПТВ до $10,03 \pm 2,43$ с ($p < 0,05$). Полученные результаты можно объяснить следующими данными литературы. Уровень тиреоидных гормонов является важным фактором, влияющим на свертывающую систему крови. Дисбаланс в гормонах щитовидной железы влияет на взаимосвязь между коагуляцией и фибринолизом, что повышает риск тромбозов при гипертиреозе и кровотечений при гипотиреозе, являясь тем самым триггером для развития полиорганной симптоматики вследствие изменений в гемостазе. Однако в литературе нет единого мнения авторов о механизмах гемостатических изменений. Патогенез данных изменений в настоящее время изучается [1].

Через 6 месяцев после клинического выздоровления у 30 реконвалесцентов COVID-19 проведен контрольный забор сыворотки крови с определением уровня Т4 общего, Т3 свободного, ТТГ, кортизола (табл. 5).

Таблица 5

Уровень гормонов щитовидной железы и надпочечников у пациентов, перенесших COVID-19, через 6 месяцев после выписки из стационара

Референсные показатели	Группа реконвалесцентов, n=30	Группа контроля, n=35
Т4 общий, 52-155 ммоль/л	96,14±3,82*	82,14±4,13
Т3 свободный, 4,0-8,6 пмоль/л	6,62±0,20*	5,08±0,13
ТТГ, 0,3-4,0 мМЕ/мл	1,91±0,22	2,44±0,22
Кортизол, 190-690 нмоль/л	375,30±21,34*	525,20±43,90

* Значимость различий между показателями группы реконвалесцентов COVID-19 и практически здоровых лиц ($p < 0,05$).

При уровне исследуемых гормонов в группе перенесших COVID-19 в пределах референсных нормативных показателей Т4 общий, Т3 свободный и кортизол имеют более низкие значения по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). При индивидуальном анализе содержания изучаемых гормонов у данной когорты реконвалесцентов статистически значимой зависимости от степени тяжести течения болезни и от возраста пациентов выявить не удалось. Наблюдаемые изменения со стороны гормонов щитовидной железы, по-видимому, носят характер нетиреодной патологии и нуждаются в дальнейшем изучении [3].

Показатели кортизола на нижней границе у лиц группы контроля можно расценивать как затяжную компенсаторную реакцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой

системы (НРА) в ответ на развитие острой инфекции [14].

Полученные результаты позволяют заключить, что выявленные в острый период COVID-19 изменения уровня гормонов щитовидной железы и надпочечников, по-видимому, имели компенсаторно-адаптивный характер. Об этом свидетельствует достижение содержания гормонов в крови у реконвалесцентов COVID-19 референсных показателей, хотя оказались ниже уровня группы здоровых лиц через 6 месяцев после перенесенного заболевания ($p < 0,05$) и согласуются с данными литературы [5].

Выводы

1. В клинической картине новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среднетяжелого и тяжелого течения преобладают проявления: синдром интоксикации, катарально-респираторный синдром и синдром полиорганной дисфункции. При тяжелом течении COVID-19 развивается выраженный иммуно-воспалительный синдром, который характеризуется значимым повышением сывороточного уровня D-димера, С-реактивного белка, фибриногена ($p < 0,05$).

2. У пациентов в остром периоде среднетяжелого и тяжелого течений COVID-19 выявленные изменения в уровне гормонов щитовидной железы и надпочечников, не зависят от степени тяжести течения заболевания.

3. У реконвалесцентов COVID-19 через 6 месяцев после перенесенного заболевания содержание гормонов щитовидной железы и надпочечников в целом достигает референсных нормативных показателей группы контроля ($p < 0,05$).

Сведения об авторах статьи:

Маликова Яна Владимировна – аспирант кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: doctor_malikova@mail.ru.

Валишин Дамир Асхатович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: damirval@yandex.ru.

Мурзабаева Расима Тимерьяровна – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rmurzabaeva@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Платонова, Н. М. Нарушения функции щитовидной железы и система гемостаза / Н. М. Платонова, М. А. Свиридонова, Е. А. Трошина // Терапевтический архив. – 2014. - № 10. - С. 92-96.
2. Трошина, Е. А. Синдром эутиреоидной патологии / Е. А. Трошина, Ф. М. Абдулхабирова // Проблемы эндокринологии. – 2001. - № 47 (6). - С. 34-36.
3. Чашина, В. И. Состояние функции щитовидной железы у пациентов после перенесенного заболевания COVID-19 / В. И. Чашина // Инновационная наука. – 2022. - № 5-1. - С. 107-109.
4. Central infusion of angiotensin II type 2 receptor agonist compound 21 attenuates DOCA/NaCl-induced hypertension in female rats / S.-Y. Dai, Y.-P. Zhang, W. Peng [et al.] // Oxid. Med. Cell Longev. – 2016. - Vol. 2016. - P. 1-9.
5. Clarke, S. A. Impact of COVID-19 on the Endocrine System: A Mini-review / S. A. Clarke, A. Abbara, W. S. Dhillon // Endocrinology. – 2022. - Vol. 163, № 1. - P. bqab203.
6. COVID-19 infection: from stress-related cortisol levels to adrenal glands infarction / M. Popescu, D. C. Terzea, M. Carsote [et al.] // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2022. - Vol. 63, № 1. - P. 39-48.
7. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues / M. Y. Li, L. Li, Y. Zhang [et al.] // Infect. Dis. Poverty. – 2020. - Vol. 9. - P. 45.
8. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update / L. Scappaticcio, F. Pitoia, K. Esposito [et al.] // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2020. - Vol. 22. - P. 1-13.
9. Insufficient hypothalamic angiotensin-converting enzyme 2 is associated with hypertension in SHR rats / K. Wang, Y. Xu, W. Yang, Y. Zhang // Oncotarget. – 2017. - Vol. 8. - P. 20244-20251.

10. Lazartigues, E. Endocrine Significance of SARSCoV-2's Reliance on ACE2 / E. Lazartigues, M. M. F. Qadir, F. Mauvais-Jarvis // *Endocrinology*. – 2020. – Vol. 161. – P. bqaa108.
11. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State / E. M. Dufort, E. H. Koumans, E. J. Chow [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383. – P. 347-358.
12. Pathogenetic mechanisms of severe acute respiratory syndrome / Y. Guo, C. Korteweg, M. A. McNutt [et al.] // *Virus Res.* – 2008. – Vol. 133. – P. 4-12.
13. Potential Interaction Between SARS-CoV-2 and Thyroid: A Review / W. Chen, Y. Tian, Z. Li [et al.] // *Endocrinology*. – 2021. – Vol. 162. – P. bqab004.
14. Protracted stress-induced hypocortisolemia may account for the clinical and immune manifestations of Long COVID / M. P. Yavropoulou, G. C. Tsokos, G. P. Chrousos, P. P. Sfikakis // *Clin. Immunol.* – 2022. – Vol. 245. – P. 109133.
15. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S. E. Verleden, M. Kuehnel [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383. – P. 120-128.
16. Resuli, A. S. Subacute Thyroiditis in COVID-19 Patients / A. S. Resuli, M. Bezgal // *Ear Nose Throat J.* – 2022. – Vol. 101, № 8. – P. 501-505.
17. The complement system in COVID-19: friend and foe? / A. Java, A. J. Apicelli, M. K. Liszewski [et al.] // *JCI Insight*. – 2020. – Vol. 5. – P. e140711.
18. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/ chemokine-receptor system / F. Coperchini, L. Chiovato, L. Croce [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2020. – Vol. 53. – P. 25-32.

REFERENCES

1. Platonova N.M., Sviridonova M.A., Troshina E.A. Thyroid dysfunction and the hemostatic system. *Therapeutic archive*. 2014;10:92-96. (In Russ.)
2. Troshina Y.A., Abdulkhabirova F.M. Euthyroid sick syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2001; 47(6): 34-36. (In Russ.)
3. Chashchina V.I. Sostoyanie funktsii shchitovidnoi zhelezy u patsientov posle perenesennogo zabolovaniya COVID-19 (*The state of thyroid function in patients after the disease COVID-19*). *Innovatsionnaya nauka*. 2022; (5-1): 107-109. (In Russ.)
4. Dai S-Y, Zhang Y-P, Peng W, [et al.] Central infusion of angiotensin II type 2 receptor agonist compound 21 attenuates DOCA/NaCl-induced hypertension in female rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016: 1-9. (in Engl)
5. Clarke SA, Abbara A, Dhillon WS. Impact of COVID-19 on the Endocrine System: A Mini-review. *Endocrinology*. 2022; 163(1): bqab203. (in Egl)
6. Popescu M, Terzea DC, Carsote M, [et al.] COVID-19 infection: from stress-related cortisol levels to adrenal glands infarction. *Rom J Morphol Embryol*. 2022; 63(1): 39-48. (in Engl)
7. Li MY, Li L, Zhang Y, [et al.] Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020; 9: 45. (in Engl)
8. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, [et al.] Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020; 22: 1-13. (in Engl)
9. Wang K, Xu Y, Yang W, Zhang Y. Insufficient hypothalamic angiotensin-converting enzyme 2 is associated with hypertension in SHR rats. *Oncotarget*. 2017; 8: 20244-20251. (in Engl)
10. Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F. Endocrine Significance of SARSCoV-2's Reliance on ACE2. *Endocrinology*. 2020; 161: bqaa108. (in Engl)
11. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, [et al.] Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020; 383: 347-358. (in Engl)
12. Guo Y, Korteweg C, McNutt MA, [et al.] Pathogenetic mechanisms of severe acute respiratory syndrome. *Virus Res*. 2008; 133: 4-12. (in Engl)
13. Chen W, Tian Y, Li Z, [et al.] Potential Interaction Between SARS-CoV-2 and Thyroid: A Review. *Endocrinology*. 2021; 162: bqab004. (in Engl)
14. Yavropoulou MP, Tsokos GC, Chrousos GP, Sfikakis PP. Protracted stress-induced hypocortisolemia may account for the clinical and immune manifestations of Long COVID. *Clin Immunol*. 2022; 245: 109133. (in Engl)
15. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, [et al.] Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383: 120-128. (in Engl)
16. Resuli AS, Bezgal M. Subacute Thyroiditis in COVID-19 Patients. *Ear Nose Throat J*. 2022; 101(8): 501-505. (in Engl)
17. Java A, Apicelli AJ, Liszewski MK, [et al.] The complement system in COVID-19: friend and foe? *JCI Insight*. 2020; 5: e140711. (in Engl)
18. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, [et al.] The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/ chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020; 53: 25-32. (in Engl)

УДК 616.8-009.17

© Г.Я. Хисматуллина, Г.Р. Лурье, Л.Б. Галлямова, 2024

Г.Я. Хисматуллина, Г.Р. Лурье, Л.Б. Галлямова
**ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТУПЕНЧАТОЙ
 ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ЛЕВОКАРНИТИН
 И АЦЕТИЛКАРНИТИН У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНОЙ АСТЕНИЕЙ**
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Постковидный синдром – одно из наиболее распространенных осложнений у пациентов, перенесших COVID-19. Данное состояние влияет на качество жизни, способствует развитию вегетативных и когнитивных нарушений. Терапия астенических расстройств должна включать персонализированные медикаментозные и немедикаментозные методы лечения.

Цель данной работы: оценить состояние пациентов, перенесших COVID-19 с постковидным синдромом до и после ступенчатой терапии препаратами Элькар (международное непатентованное наименование Левокарнитин) и Карницетин (международное непатентованное наименование Ацетилкарнитин).

Материал и методы. В исследовании участвовали 60 пациентов, перенесших COVID-19 различной степени тяжести. Они были разделены на группы: 1-я группа – 30 пациентов, которым была назначена комплексная терапия препаратами Левокарнитин (10 мл внутривенно/внутримышечно в течение 10 дней) и Ацетилкарнитин (капсулы по 295 мг по 2 капсулы 2 раза в день в течение 2-х месяцев); 2-я группа – группа контроля, которая также составила 30 пациентов, которые терапию не получали. Пациенты обеих групп наблюдались через 14 и более дней после постановки диагноза для определения наличия и выраженности синдрома постинфекционной астении. Оценка уровня астении проводилась по шкале астенического состояния.

Результаты. В ходе исследования было установлено, что терапия препаратами Левокарнитин и Ацетилкарнитин способствует не только уменьшению клинических проявлений постковидного синдрома, но и улучшению общего состояния организма и препятствует развитию затяжного течения астении.

Ключевые слова: Левокарнитин, Ацетилкарнитин, COVID-19, постковидный синдром, астения.

G. Ya. Khismatullina, G.R. Lurie, L.B. Galliamova
**STUDYING THE EFFECTIVENESS
 OF STEP THERAPY WITH LEVOCARNITINE
 AND ACETYL-CARNITINE IN PATIENTS WITH POST-COVID ASTHENIA**

Post-Covid syndrome is one of the most common complications in patients after COVID-19. This condition affects the quality of life and contributes to the development of autonomic and cognitive disorders. Therapy for asthenic disorders should include personalized drug and non-drug treatment methods.

The purpose of this work is to assess the condition of patients after COVID-19 with post-Covid syndrome before and after step-by-step therapy with Elkar (international nonproprietary name - Levocarnitine) and Carnicetine (international nonproprietary name - Acetyl-carnitine).

Material and methods. The study involved 60 patients after COVID-19 of varying severity. They were divided into groups, the first group consisted of 30 patients who were prescribed complex therapy with Levocarnitine (10 ml intravenously/intramuscularly for 10 days) and Acetyl-carnitine (295 mg capsules, 2 capsules 2 times a day for 2 months), and the second was a control group, which also consisted of 30 patients, but they did not receive therapy. Patients were observed 14 or more days after diagnosis to determine the presence and severity of post-infectious asthenia syndrome. The level of asthenia was assessed using the Asthenic State Scale.

Results. The study found that therapy with Levocarnitine and Acetyl-carnitine not only helps to reduce the clinical manifestations of post-Covid syndrome, but also improves the general condition of the body and prevents the development of a protracted course of asthenia.

Key words: Levocarnitine, Acetyl-carnitine, COVID-19, post-Covid syndrome, asthenia.

Постковидный синдром, или Long-Covid, представляет собой мультисистемное заболевание, при котором у 20% пациентов наблюдаются долгосрочные симптомы, длящиеся до 2-х недель, а у 2-3% намного дольше [1-3]. Клинические проявления, описываемые больными после перенесенного COVID-19, проявляются быстрой утомляемостью, снижением концентрации и внимания, болями в грудной клетке, обонятельной и вкусовой дисфункциями, нарушением сна, тревогой, депрессией [3,4]. Для оценки степени влияния COVID-19 на последующее состояние здоровья необходимы время и клинические наблюдения, хотя уже очевидно, что у большинства больных как в остром периоде заболевания, так и после выздоровления наблюдаются симптомы астенического синдрома [5].

Следуя вышеизложенному, в лечении астенического синдрома необходим комплексный подход. В связи с этим актуальным и оправданным является применение препаратов с комбинированным механизмом действия. Такими являются препараты Левокарнитин – раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл (компания ПИК-ФАРМА) и Ацетилкарнитин капсулы 295 мг (компания ПИК-ФАРМА) [6].

Результаты многоцентрового контролируемого рандомизированного двойного слепого исследования показали, что лечение Левокарнитином корректирует нарушение митохондриального гомеостаза, которое лежит в основе некоторых симптомов, таких как усталость, депрессия и саркопения [7]. Кроме того, прием Левокарнитина приводит к уменьшению общей массы жира, способствует уве-

личению мышечной массы, повышает физическую и умственную активность, уменьшает выраженность симптомов астении [8].

Ацетилкарнитин представляет собой сложный эфир Левокарнитина. Это кофактор β -окисления митохондриальных жирных кислот. Функции его включают стабилизацию и восстановление мембран за счет снижения окислительного стресса. Ацетилкарнитин является важным соединением при различных физиологических и патофизиологических состояниях из-за его антиоксидантной активности [9].

Можно предположить, что применение таких препаратов, как Левокарнитин и Ацетилкарнитин, для коррекции метаболических процессов у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, является одним из способов восстановления организма от возникших вегетативных и когнитивных расстройств, а также возвращения к привычному уровню повседневной активности.

Целью настоящего исследования была оценка ступенчатой терапии препаратами Левокарнитин и Ацетилкарнитин, применяемой у пациентов, перенесших COVID-19 с постковидным синдромом.

Материал и методы

В комплексное исследование были включены 60 пациентов, перенесших COVID-19 различной степени тяжести. Наблюдению подлежали пациенты в период выздоровления, в среднем через 10-14 дней от даты установления диагноза. Диагноз COVID-19 был подтвержден лабораторно (определение РНК коронавируса ТОРС (SARS-CoV-2) в мазках со слизистой оболочки носоглотки), по данным об эпидемиологическом окружении и резуль-

татам инструментальных методов исследования (КТ ОГК). Исследование проводилось в реальной клинической практике. Большинство пациентов перенесли острый период COVID-19 амбулаторно.

Пациентам была проведена терапия препаратами Левокарнитин (10 мл внутривенно/внутримышечно в течение 10 дней) и Ацетилкарнитин (капсулы по 295 мг по 2 капсулы 2 раза в день в течение 2-х месяцев). Пациенты наблюдались через 14 и более дней после постановки диагноза для определения наличия и выраженности синдрома постинфекционной астении. Оценка уровня астении проводилась по шкале астенического состояния (ШАС), созданной Л.Д. Малковой и адаптированной Т.Г. Чертовой на основе ММРІ. Методика предназначена для экспресс-диагностики астенического состояния. Шкала состоит из 30 пунктов-утверждений, отражающих характеристики астении. Интерпретация результатов: от 30 до 50 баллов – «отсутствие астении»; от 51 до 75 баллов – «слабая астения»; от 76 до 100 баллов – «умеренная астения»; от 101 до 120 баллов – «выраженная астения».

Кроме того, всем пациентам проводился комплекс лабораторно-инструментальных методов исследования, включающий в себя ОАК с определением СОЭ, биохимический анализ крови с определением С-реактивного белка (СРБ), ЭКГ в покое. Некоторые участвующие в исследовании имели патологические отклонения таких показателей как СОЭ и СРБ. Выделение данных пациентов в отдельную группу было нецелесообразно в связи с тем, что среди участников были и те, кто подходил под критерии включения, но патологических отклонений в комплексе лабораторных-инструментальных методов не имел.

Все пациенты были разделены на 2 группы (табл.1).

Первую группу составили 30 пациентов, которым была назначена комплексная терапия препаратами Левокарнитин и Ацетилкарнитин. Средний возраст пациентов из 1-й группы составил $52,45 \pm 16,50$ года. Из них мужчин было 20,7%, женщин – 79,3%.

Во 2-ю группу – группу контроля вошли 30 пациентов, которые не получали ни вышеописанную терапию, ни какую-либо другую метаболическую терапию. Средний возраст пациентов 2-й группы составил $46,0 \pm 16,5$ года, мужчин было 55,2%, женщин – 44,8%.

В исследование не включались пациенты, принимавшие метаболические средства или витаминные препараты в течение 1 месяца.

Распределение пациентов в исследуемых группах по показателям

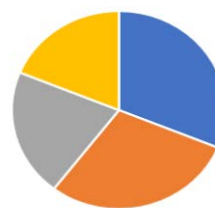
Показатель	1-я группа	2-я группа
Возраст, лет	$52,45 \pm 16,50$	$46,0 \pm 16,50$
Пол (мужчины/женщины)	6/24	17/13
Пациенты, у которых симптомы астении отсутствуют или выражены незначительно, %	27,6	24,1
Пациенты со слабой астенией, %	65,5	75,9
Пациенты с умеренной астенией, %	6,9	0

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистической программы SPSS Statistics с применением параметрических и непараметрических методов. Для показателей определялись средние значения, среднее квадратичное отклонение, медианы и др. Статистически значимым считали различие $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У 74,15% обследованных отмечалось наличие регулярных проявлений постковидного синдрома: быстрая утомляемость, слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, снижение мышечной силы, одышка, боли в грудной клетке, когнитивные нарушения, головные боли, тревога и депрессия, нарушения сна, проявляющиеся бессонницей, частыми пробуждениями, периодическое повышение температуры, аносмия, агевзия.

Наиболее распространенными жалобами среди пациентов оказались повышение уровня тревожности, снижение толерантности к физическим и эмоциональным нагрузкам, головные боли, в том числе связанные с метеочувствительностью, нарушения сна (рис. 1).



- Повышенная тревожность
- Снижение переносимости физических и эмоциональных нагрузок
- Головные боли
- Нарушение сна

Рис.1. Наиболее распространенные жалобы среди исследуемых

По результатам опроса из пациентов 1-й группы было сформировано 3 подгруппы: 1-я подгруппа – пациенты, у которых симптомы астении отсутствуют или выражены незначительно, их доля составила 27,6%; 2-я подгруппа – пациенты со слабой астенией – 65,5%; 3-я – пациенты с умеренной астенией – 6,9%. Несмотря на то, что в 1-й подгруппе были пациенты, чей уровень астении соответ-

ствовал ее отсутствию (30-50 баллов), они принимали также участие в исследовании, так как предъявляли жалобы, свойственные симптомам астении. У данной подгруппы пациентов симптомы астении отсутствуют или выражены незначительно (рис. 2).

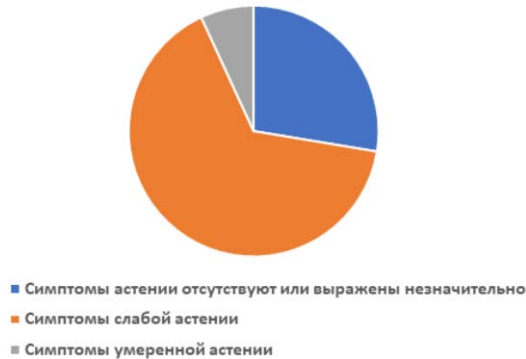


Рис. 2. Распределение пациентов 1-й подгруппы по степени выраженности астении

После проведенной комплексной ступенчатой терапии препаратами Левокарнитин и Ацетилкарнитин была выявлена тенденция к уменьшению выраженности астенического синдрома. Доля пациентов, у которых симптомы астении отсутствуют или выражены незначительно, возросла до 55,2%.

Во 2-й подгруппе также была выявлена положительная динамика, доля пациентов, страдающих слабой астенией, уменьшилась до 41,4%. В 3-й подгруппе было отмечено позитивное влияние выбранной терапии: количество больных с умеренной астенией уменьшилось почти в два раза, их доля составила 3,4%.

В ходе исследования все пациенты подлежали динамической оценке таких лабораторных показателей общего и биохимического анализов крови, как СОЭ, СРБ. Отмечено, что у лиц, имевших отклонение в данных показателях при первичном визите, была выявлена склонность к их нормализации к концу назначенной терапии.

На основании данных, которые были получены при исследовании пациентов 1-й группы, были отмечены положительная динамика и снижение выраженности астенического синдрома благодаря оптимально подобранной лекарственной терапии (табл. 3, рис. 3).

Вторая группа была разделена на две подгруппы согласно тяжести астенического синдрома: 1-я подгруппа – пациенты, у которых симптомы астении отсутствуют или выражены незначительно (24,1%), 2-я – пациенты со слабой астенией (75,9%). Пациенты с умеренной астенией в данной подгруппе отсутствовали (рис. 4).

На фоне отсутствия медикаментозной терапии была отмечена следующая тенденция:

доля пациентов, у которых симптомы астении отсутствуют или выражены незначительно, возросла до 41,4%, а количество пациентов со слабой астенией уменьшилось и составило 58,6%. Появления пациентов в группе больных с умеренной астенией отмечено не было. Уменьшение доли больных со слабой астенией предположительно связано с естественными процессами восстановления организма после перенесенной инфекции. Однако, если сравнить прирост в 1-й группе (24,1%), можно отметить, что процессы восстановления и уменьшения симптомов астении в 1-й группе происходили интенсивнее (рис. 5, табл. 3).

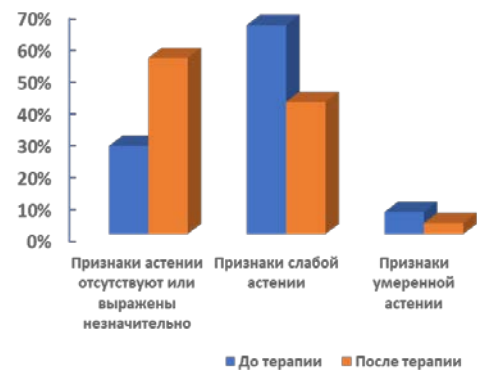


Рис. 3. Оценка изменений выраженности астенического синдрома на фоне терапии

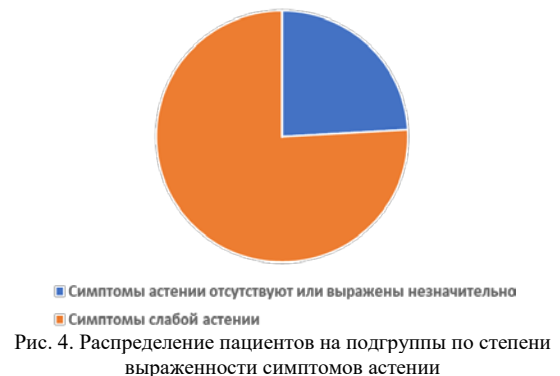


Рис. 4. Распределение пациентов на подгруппы по степени выраженности симптомов астении

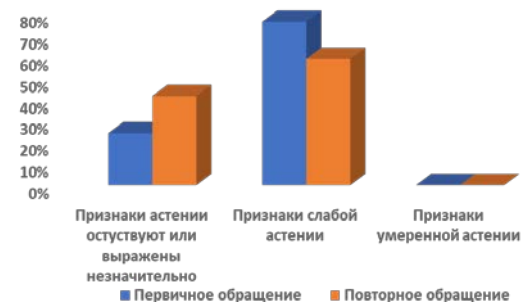


Рис. 5. Результаты проявления астенического синдрома при отсутствии терапии

Проводилась также оценка выраженности симптомов астении по шкале астенического состояния у пациентов 1- и 2-й групп до и после проведенной терапии по балльной системе. Было выявлено значимое снижение выраженности симптомов астении у пациентов после проведенной терапии препаратами Левокарнитин и Ацетилкарнитин (табл. 2, 3)

Выраженность симптомов астении в баллах по ШАС

Выраженность симптомов астении в баллах по ШАС	1-я группа, n=30		2-я группа, n=30	
	Исходно	После терапии	Исходно	На фоне отсутствия терапии
Среднее	58,10	53,03	56,24	53,66
Медиана	56,00	50,00	57,00	52,99
Мода	56	48	52	48
Среднеквадратичное отклонение	11,387	11,246	8,056	8,316
Минимум-максимум	40-92	33-74	42-71	40-74
Первый квартиль	49,00	44,50	50,50	48,00
Третий квартиль	65,50	62,00	62,00	59,00
Асимптотическая значимость	0,058	0,062	0,002	0,002

Таблица 3

Динамика выраженности симптомов астении согласно шкале астенического состояния

Выраженность симптомов астении	1-я группа			2-я группа		
	Исходно, %	После терапии, %	Δ, %	Исходно, %	На фоне отсутствия терапии, %	Δ, %
Пациенты, у которых симптомы астении отсутствуют или выражены незначительно, %	27,6	55,2	-27,6	24,1	41,4	-17,3
Пациенты, страдающие слабой астенией, %	65,5	41,4	-24,1	75,9	58,6	-17,3
Пациенты, страдающие умеренной астенией, %	6,9	3,4	3,5	0	0	0

Выводы. Применение ступенчатой терапии препаратами Лецитин и Ацетилкарнитин способствует уменьшению клинических проявлений постковидной астении, более быстрому восстановлению работоспособности, повышению переносимости физических и эмоциональных нагрузок у лиц, перенесших COVID-19, на 27,6%, 24,1% и на

3,5% в каждой подгруппе соответственно. Назначение ступенчатой терапии препаратами Лецитин и Ацетилкарнитин приводит к ускоренному возвращению пациентов к привычному уровню жизни, а также препятствует развитию затяжного течения астении, являющейся одним из ведущих симптомов постковидного синдрома.

Сведения об авторах статьи:

Хисматуллина Гульназ Ягафаровна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: slalsg@mail.ru.

Лурье Гульназ Радиковна – ассистент кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: gulnaz-9@mail.ru.

Галлямова Лиана Баймурзовна – ординатор кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: llbaktina23@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Greenhalgh, T. Management of post-acute covid-19 in primary care / T. Greenhalgh, M. Knight, C A'Court BMJ. – 2020. – 370: m3026.
- Attributes and predictors of long COVID / Sudre CH [et al.] // Nat Med – 2021. – Vol. 27, No 4. P. 626–31. DOI: 10.1038 / s41591-021-01292-y.
- Астеновегетативный синдром у перенесших COVID-19 / К.Н. Мельников [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2022. – Т. 18, № 1. – С. 128-132.
- Опыт использования комплекса «антиоксидант – витамин» при постковидной астении / В.В. Рафальский [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18, № 26. – С. 6-12.
- Postcovid-19 Asthenic Syndrome. / Zolotovskaia I.A. [et al.] // Neurosci Behav Physiol. –2022. – Vol. 52, No 2. – P. 191-195.
- Чичановская, Л.В. Исследование безопасности и эффективности L-карнитина у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта / О.Н. Бахарева, К.Б. Сорокина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2017. – Т. 117, № 12-2. – С. 65-69.
- L-Carnitine treatment reduces severity of physical and mental fatigue and increases cognitive functions in centenarians: a randomized and controlled clinical trial / Malaguamera M. [et al.] // Am J Clin Nutr. – 2007. – Dec; Vol. 86, No 6. P. 1738-44. doi: 10.1093/ajcn/86.5.1738.
- Соколова Л.П. Астенический синдром в общетерапевтической практике / Л.П. Соколова, Е.В. Старых // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022 – Т. 122, № 4. С. 44-51. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212204144>
- Antioxidant effect of acetyl-L-carnitine against cisplatin-induced cardiotoxicity / Bayrak S [et al.] // J Int Med Res. – 2020 – Aug; Vol. 48, No 8. – P.300060520951393. doi: 10.1177/0300060520951393.

REFERENCES

- Greenhalgh, T., Knight M., A'Court C. Management of post-acute covid-19 in primary care. BMJ.2020;370: m3026. (in Engl.)
- Sudre CH [et al.] Attributes and predictors of long COVID. Nat Med 2021;27(4):626–31. (In Engl.) DOI: 10.1038 / s41591-021-01292-y.
- Melnikov K.N. [et al.]. Post-covid-19 asthenic-vegetative syndrome. Saratov Scientific and Medical Journal 2022;18 (1): 128-132. (In Russ.)
- Rafalsky V.V. [et al.]. Experience of using the antioxidant-vitamin complex for post-Covid asthenia. Effective pharmacotherapy. 2022.;18 (26): 6-12. (In Russ.)
- Zolotovskaia I.A. [et al.] Postcovid-19 Asthenic Syndrome. Neurosci Behav Physiol. 2022;52(2):191-195. (In Engl.)
- Chichanovskaya, L.V., Bakhareva O.N., Sorokina K.B. A study of the efficacy and safety of l-carnitine in patients with ischemic stroke in the early rehabilitation period. Journal of Neurology and Psychiatry named after. S.S. Korsakov. Special issues. 2017;117(12 2):65 69. (In Russ.)
- Malaguamera M. [et al.]. L-Carnitine treatment reduces severity of physical and mental fatigue and increases cognitive functions in centenarians: a randomized and controlled clinical trial. Am J Clin Nutr. 2007;Dec;86(6):1738-44. (In Engl.) doi: 10.1093/ajcn/86.5.1738. PMID: 18065594.
- Sokolova L.P., Starykh E.V. Asthenic syndrome in general therapeutic practice. Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov. 2022;122(4):44–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212204144>
- Bayrak S [et al.] Antioxidant effect of acetyl-L-carnitine against cisplatin-induced cardiotoxicity. J Int Med Res. 2020;Aug;48(8):300060520951393. (in Engl.) doi: 10.1177/0300060520951393.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.03

© Н.А. Криштанова, К.Е. Кушвид, Л.Д. Игнатова, 2024

Н.А. Криштанова, К.Е. Кушвид, Л.Д. Игнатова
**ВЛИЯНИЕ СРЕДЫ РАСТВОРЕНИЯ
 НА ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ
 ИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, ДЕЗИНТЕГРИРУЕМЫХ В РОТОВОЙ ПОЛОСТИ**
 ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический
 университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

В настоящий момент условия проведения теста «Растворение» для лекарственных форм, дезинтегрируемых в ротовой полости, не регламентированы.

Целью исследования является изучение параметров среды растворения, влияющих на высвобождение действующих веществ из оромукозных лекарственных форм на примере жевательных резинок лекарственных.

Материал и методы. Объектом исследования служили резинки жевательные лекарственные Свежая мята «Никоретте» 4 мг. Воспроизведение теста «Растворение» проводили на опытной модели аппарата, имитирующей процесс жевания. Содержание действующего вещества определяли спектрофотометрическим методом с использованием спектрофотометра «СФ-56».

Результаты. При оценке высвобождения никотина из жевательных резинок сравнивали влияние состава среды и ее рН, а также поверхностного натяжения и вязкости. При использовании буферного раствора с рН=6.0 наблюдается высвобождение 74,30% никотина. При применении воды очищенной, 0,9% раствора натрия хлорида, фосфатного буферного раствора с рН=7.4, раствора неорганических солей высвобождение никотина из жевательных резинок составляло от 45,30 до 55,90%. Уменьшение поверхностного натяжения среды растворения путем добавления поверхностно-активного вещества (твин-80) приводит к увеличению высвобождения никотина. Увеличение вязкости среды растворения с использованием гуаровой камеди, обладающей поверхностно-активными свойствами, не позволяет достоверно оценить влияние данного фактора на высвобождение действующего вещества.

Заключение. В ходе исследования высвобождения никотина из резинок жевательных лекарственных было оценено влияние компонентного состава среды растворения, имитирующей человеческую слюнную жидкость по значениям рН, поверхностного натяжения и вязкости. Нами показано изменение высвобождения никотина из жевательных резинок при использовании сред растворения с разными значениями рН. Подтверждено, что добавление поверхностно-активных веществ (ПАВ) приводит к увеличению высвобождения никотина за счет уменьшения поверхностного натяжения среды растворения. Полученные результаты могут быть использованы в качестве основы для разработки условий растворения, в полной мере воспроизводящей физиологические условия ротовой полости.

Ключевые слова: высвобождение, растворение, ротовая полость, слюна, биорелевантность, никотин, резинки лекарственные.

N.A. Krishtanova, K.E. Kushvid, L.D. Ignatova
**INFLUENCE OF DISSOLUTION MEDIUM
 ON THE ACTIVE SUBSTANCES' RELEASE
 FROM THE ORODISPERSIBLE DOSAGE FORMS**

The current conditions of the dissolution test are not regulated for the dosage forms that can disintegrate in the oral cavity.

The aim of the study was to investigate the parameters of dissolution medium that could affect the release of active substances from orodispersible dosage forms.

Material and methods. The object of the study was chewing gums "Nicorette" 4 mg "Fresh mint". Reproduction of the dissolution test was carried out by model that could simulate the chewing process. The content of the active substance was determined by spectrophotometric method using spectrophotometer "SF-56".

Results. When assessing nicotine release from the chewing gum the influence of medium content and its pH was compared, as well as surface tension and viscosity. Using pH=6.0 buffered solution there is 74.30% of nicotine release. Use of purified water, 0.9 % of saline solution, phosphate buffered saline with pH=7.4, solution of nonorganic salts showed nicotine release from chewing gums from 45.30 to 55.90 %. Decreasing the surface tension of the dissolution medium by adding surface acting agent (Tween 80) leads to an increase in nicotine release. Increasing the dissolution medium's viscosity using a guar gum doesn't allow to assess the effect on the nicotine's release.

Conclusion. In the course of the study of nicotine release from chewing gums, the influence of the constituent composition of the dissolution medium that simulated human salivary fluid on the values of pH, surface tension and viscosity was evaluated. We showed the change in nicotine release from chewing gums when dissolution media with different pH values were used. It was confirmed that the addition of surfactants leads to an increase in nicotine release by reducing the surface tension of the dissolution medium. The obtained results can be used as a basis for the development of dissolution media that fully reproduces the physiological conditions of the oral cavity.

Key words: release, dissolution, oral cavity, saliva, biorelevance, nicotine, medicinal gums.

Возможность моделирования поведения лекарственных средств в организме человека с помощью *in vitro* тестов существенно упростило процедуру оценки по различным показателям качества. Одним из испытаний, позволяющих оценить высвобождение лекарственного вещества, является тест «Растворе-

ние». Условия испытания зависят от того, в каком отделе желудочно-кишечного тракта происходит высвобождение действующего вещества из лекарственной формы [1].

Ротовая полость зачастую не рассматривается как место растворения лекарственных препаратов вследствие быстрого перо-

рального транзита при проглатывании традиционных лекарственных форм. В то же время наибольшую популярность приобретают лекарственные формы, дезинтегрируемые в ротовой полости посредством механической обработки и влияния компонентов человеческой слюнной жидкости на высвобождение действующего вещества [2].

В Государственной Фармакопее Российской Федерации XV издания не предусмотрены специальные требования к проведению теста «Растворение» для оромукозных лекарственных форм. Фармакопейная статья о проведении теста «Растворение» для жевательных резинок лекарственных не учитывает влияние гидродинамики полости рта и физико-химических свойств слюны на высвобождение действующего вещества в ротовой полости [1].

Цель исследования – изучение влияния основных характеристик среды растворения на высвобождение действующих веществ из лекарственных форм, дезинтегрируемых в ротовой полости на примере жевательных резинок медицинских, содержащих никотин.

Материал и методы

Объектом для проведения исследования служили резинки жевательные лекарственные Свежая мята «Никоретте» 4 мг, производитель МакНил АБ Швеция (серия AQ558), держатель регистрационного удостоверения ООО "ДжейТНЛ" (Россия).

Материалы: субстанция натрия хлорида, субстанция калия хлорида, субстанция кальция хлорида, субстанция магния хлорида, субстанция калия карбоната, субстанция динатрия гидрофосфата, субстанция натрия дигидрофосфата, субстанция дикалия гидрофосфата, полисорбат 80, раствор натрия гидроксида 0.1 М, раствор натрия гидроксида 0.2 М, раствор кислоты хлористоводородной 0.1 М.

Взятие навесок осуществляли на весах аналитических Secura 224-1ORU. Измерение вязкости проводили на вискозиметре Brookfield RVDV-II+. Измерение поверхностного натяжения проводили на тензиометре дюНуи. Воспроизведение теста «Растворение» проводили с использованием опытной модели аппарата, имитирующей процесс жевания. В камере аппарата поддерживалась температура $37 \pm 1^\circ\text{C}$.

Для оценки влияния pH и буферной емкости среды растворения на высвобождение действующего вещества из лекарственной формы в ротовой полости были использованы 5 различных сред, имитирующих человеческую слюнную жидкость по данным показателям (табл. 1).

Таблица 1

Составы сред растворения	
Состав среды растворения	Компоненты
Фосфатный буферный раствор с pH=6,0 [3]	Калия дигидрофосфат 0,2 моль/л – 250 мл Натрия гидроксид 0,2 моль/л – 28,5 мл Вода очищенная до 1000мл
Фосфатный буферный раствор с pH=7,4	Калия дигидрофосфат 0,2 моль/л – 250 мл Натрия гидроксид 0,1 моль/л – 393,4 мл
Раствор неорганических солей [4]	Кальция хлорид дигидрат 0,228 г/л Натрия хлорид 1,017 г/л Натрия гидрофосфат гептагидрат 0,202 г/л Магния хлорид гексагидрат 0,061 г/л Калия карбонат гемигидрат 0,603 г/л Натрия дигидрофосфат моногидрат 0,273 г/л
Изотонический раствор натрия хлорида 0,9% [3]	Натрия хлорид 9 г/л
Вода очищенная	-

С целью изучения влияния поверхностного натяжения среды растворения на высвобождение никотина из жевательной резинки были взяты две среды с разным значением поверхностного натяжения [5]. Модификация поверхностного натяжения осуществлялась добавлением поверхностно-активного вещества – твина-80 (0,3%) к фосфатному буферу с pH=7.4 (табл. 2).

Таблица 2

Поверхностное натяжение сред растворения	
Раствор	Поверхностное натяжение, дин/см
Буферный раствор pH=7.4	77
Буферный раствор pH=7.4 + твин-80	20

Для оценки влияния вязкости на высвобождение никотина из жевательной резинки были использованы две среды растворения, в одну из которых был добавлен загуститель – гуаровая камедь (0,5%) [5], демонстрирующий схожий с человеческой слюной профиль вязкости при изменении pH (табл. 3).

Таблица 3

Вязкость сред растворения	
Раствор	Вязкость, МПа·с
Буферный раствор pH=7.4	1,0
Буферный раствор pH=7.4 + камедь	2,4

Оценку количественного содержания никотина проводили спектрофотометрическим методом с использованием удельного показателя поглощения никотина. Спектр снимали в диапазоне длин волн 200-400 нм на спектрофотометре «СФ-56». В качестве раствора сравнения использовали раствор, содержащий один объем среды растворения и четыре объема кислоты хлористоводородной.

Статистическую обработку результатов анализа проводили в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи XIV (ОФС.1.1.0013.15), рассчитывая граничные значения доверительного интервала при помощи программы Microsoft Office Excel 2010.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования было оценено влияние характеристик среды растворения pH и буферная емкость, вязкость и поверхностное натяжение на высвобождение никотина из жевательных резинок лекарственных «Никоретте».

Влияние pH и буферной емкости среды растворения. Результаты количественной оценки действующего вещества при проведении теста «Растворение» показали, что изменение значения pH среды растворения приводит к разной степени высвобождения. Наименьшее высвобождение никотина было обнаружено в растворе неорганических солей. Незначительно отличается процент высвобождения в 0,9% растворе натрия хлорида, воде очищенной и фосфатном буфере pH=7.4. Наибольшее высвобождение наблюдалось в среде фосфатного буфера pH=6.0, которую рекомендует Европейская Фармакопея 11.5 при

проведении теста «Растворение» для резинок лекарственных (табл. 4).

Таблица 4

Оценка высвобождения никотина из жевательных резинок при различном значении pH среды	
Среда растворения	Степень высвобождения никотина, %, $\bar{x} \pm \Delta \bar{x}$
Раствор неорганических солей	45,30±2,23
Вода очищенная	52,00±2,13
Буферный раствор pH=7.4	54,10±4,69
Натрия хлорид 0,9 %	55,90±12,30
Буферный раствор pH=6.0	74,30±9,23

Примечание: $\bar{x} \pm \Delta \bar{x}$ – граничные значения доверительного интервала среднего результата.

Динамика высвобождения никотина из резинок лекарственных изображена на рис. 1.

Влияние поверхностного натяжения. На следующем этапе исследования проводили оценку влияния поверхностного натяжения на высвобождение никотина. В табл. 2 приведены значения поверхностного натяжения исследуемых растворов. В результате эксперимента количество высвободившегося вещества составило $67,20 \pm 3,46\%$, сравнение проводили с высвобождением в фосфатный буферный раствор с pH=7,4. Графическое изображение динамики высвобождения никотина в буферном растворе с pH=7,4 и в аналогичном растворе, но с добавлением ПАВ представлено на рис. 2.

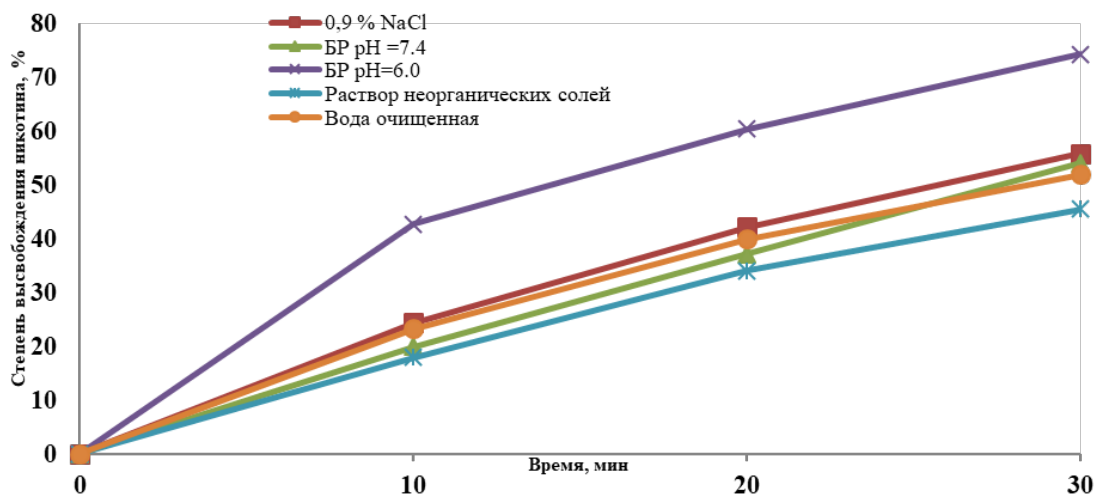


Рис. 1. График высвобождения никотина при разном значении pH (БР – буферный раствор)

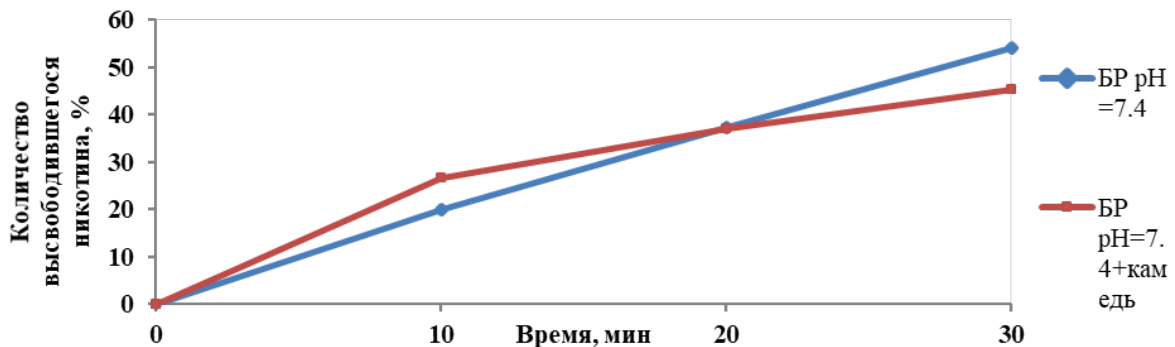


Рис. 2. График высвобождения никотина в средах с разным значением поверхностного натяжения (БР – буферный раствор)

Таким образом, можно сделать заключение, что снижение поверхностного натяжения среды растворения с помощью ПАВ способствует более активному высвобождению действующего вещества из жевательной резинки.

Влияние вязкости среды. В результате изучения высвобождения никотина в двух средах, одна из которых представляла собой фосфатный буферный раствор pH=7.4, а другая – такой же раствор с добавлением модификатора вязкости (гуаровой камеди) было установлено, что суммарное влияние среды с камедью на высвобождение никотина из резинок лекарственных является отрицательным,

так как высвобождение вещества в среде без загустителя оказалось выше (табл. 5, рис. 3).

Стоит отметить, что первоначально в среде с камедью скорость высвобождения оказалась выше в сравнении с контролем, однако в дальнейшем наблюдалось уменьшение скорости высвобождения, что объясняется поверхностно-активными свойствами загустителя.

Таблица 5

Высвобождение никотина в средах с известной вязкостью	
Среда растворения	Высвобождение, %
Буферный раствор pH=7.4	54,10±4,69
Буферный раствор pH=7.4 + камедь	45,30±2,84

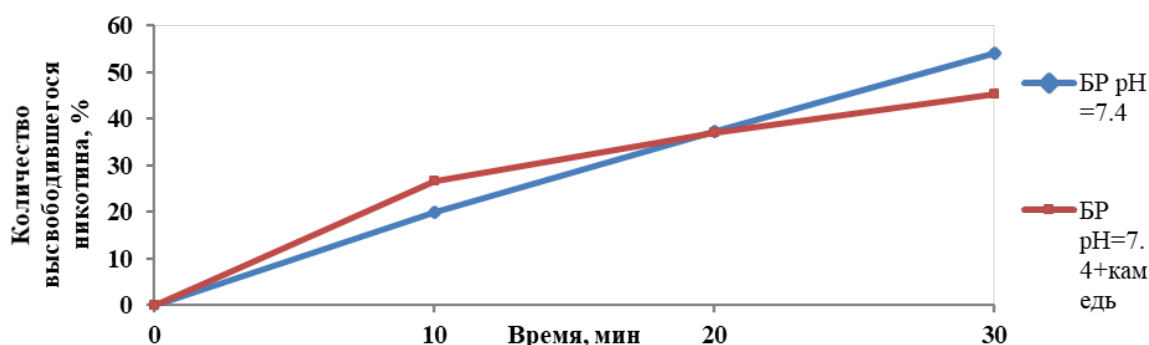


Рис. 3. График высвобождения никотина из жевательных резинок в средах с разным значением вязкости (БР – буферный раствор)

Заключение. В результате проведенных исследований можно заключить, что при изменении pH среды растворения для жевательных резинок лекарственных, содержащих никотин, высвобождение последнего происходит в разной степени. Так, при использовании буферного раствора с pH=6.0 наблюдается высвобождение 74,30% никотина. При применении воды очищенной, 0,9% раствора натрия хлорида, фосфатного буферного раствора с pH=7.4, раствора неорганических солей высвобождение никотина из жевательных резинок составляло от 45,30 до 55,90%.

Снижение поверхностного натяжения среды растворения при добавлении ПАВ

(твин-80) способствует более активному высвобождению никотина из жевательной резинки лекарственной.

При повышении вязкости среды растворения путем введения в нее загустителя в виде гуаровой камеди высвобождение никотина из жевательных резинок уменьшилось.

Полученные результаты могут быть использованы при дальнейшей разработке моделей среды растворения, учитывающих гидродинамику полости рта и реологию человеческой слюны, что в будущем повысит качество и скорость разработки новых лекарственных препаратов, применяемых в полости рта.

Сведения об авторах статьи:

Криштанова Надежда Александровна – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14. E-mail: nadezhda.krishtanova@pharminotech.com.

Кушвид Карина Евгеньевна – студент 5 курса ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14. E-mail: karina.kushvid@pharminotech.com.

Игнатова Лада Дмитриевна – студент 5 курса ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14. E-mail: lada.ignatova@spcru.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- ОФС.1.4.2.0018 «Растворение для резинок жевательных лекарственных»// Государственная фармакопея РФ. XV изд. – 2023. [Электронный ресурс] URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/rastvorenie-dlya-rezinok-zhevatelynykh-lekarstvennykh/>(Accessed: / (Дата обращения: 21.12.2023).
- Role of topical drugs in treatment of oral mucosal diseases. A literature review / S. Sheikh [et al.] //N Y State Dent J. – 2013. - Vol 6, № 79. – P.e 58-64.
- Dissolution methodology for taste masked oral dosage forms/ S. Gittings [et al.] // Journal of Controlled Release. – 2014. – №173. – P.e 32-42.
- Schipper, R.G. Saliva as research material: biochemical, physicochemical and practical aspects / R.G. Schipper, E. Silletti, M.H. Vingerhoeds // Arch. Oral Biol. – 2007. – № 52. – P.e 1114–1135.
- Katayama T. In Vivo Drug Dissolution in Human Oral Cavity from Orally Disintegrating Tablet and Comparability with in Vitro Testing/ Chem Pharm Bull. – 2018. – Vol 10, №66. – P.e 999-1005.

REFERENCES

1. OFS.1.4.2.0018 «Rastvorenie dlya rezinok zhevatel'nykh lekarstvennykh» (*Dissolution for chewing gum medicinal products*) // Gosudarstvennaya farmakopeya RF. XV izd. 2023; 1. [Electronic resource] URL <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/rastvorenie-dlya-rezinok-zhevatelnykh-lekarstvennykh/> (Accessed: 21.12.2023). (In Russ.)
2. Sheikh [et al.] S. Role of topical drugs in treatment of oral mucosal diseases. A literature review. N Y State Dent J. 2013; 79(6): 58-64. (in Engl)
3. Gittings S. [et al.] Dissolution methodology for taste masked oral dosage forms. Journal of Controlled Release. 2014; 173: 32-42. (in Engl)
4. Schipper, R.G., Silletti E., Vingerhoeds M.H. Saliva as research material: biochemical, physicochemical and practical aspects. Arch. Oral Biol. 2007; 52: 1114-1135. (in Engl)
5. Katayama, T. In Vivo Drug Dissolution in Human Oral Cavity from Orally Disintegrating Tablet and Comparability with in Vitro Testing. Chem Pharm Bull. 2018; 66(10): 999-1005. (in Engl)

УДК 547.853.1, 57.052.2, 57.053.4

© А.С. Мельников, С.А. Мещерякова, А.В. Самородов, 2024

А.С. Мельников, С.А. Мещерякова, А.В. Самородов
СКРИНИНГ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕЙ
АКТИВНОСТИ N1-ГИДРАЗОНОПРОПИЛПРОИЗВОДНЫХ
ТИЕТАНСОДЕРЖАЩИХ 6-МЕТИЛУРАЦИЛА
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

В последнее время в медицине и фармакологии все чаще находят применение производные пиримидина, проявляющие высокую активность при лечении различных заболеваний: болезни Альцгеймера, вирусных инфекций, микотических и микробных поражений, злокачественных опухолей, патологий раневого заживления различной этиологии.

Цель. Синтез новых тиетансодержащих гидразонпропилпроизводных пиримидиновых оснований и анализ их ранозаживляющей активности.

Материал и методы. Новые гидразонпроизводные получали взаимодействием тиетан, оксо- и диоксотиетансодержащего 6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона с 1-хлорпропан-2-оном с последующей конденсацией с гидразидом изоникотиновой кислоты. Структура и индивидуальность синтезированных соединений подтверждены данными ядерного магнитного резонанса и инфракрасных спектров, тонкослойной хроматографии, элементного анализа и определением температуры плавления. Предварительный прогноз острой токсичности новых соединений проводили *in silico* с использованием веб-сервиса *pkCSM* и *in vivo* по стандартной методике Litchfield J. и Wilcoxon F. в модификации В.Б. Прозоровского.

Предварительный прогноз ранозаживляющей активности новых гидразонпропилпроизводных 6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона осуществляли с помощью интегрированной онлайн-платформы *Way2Drag*.

Определение ранозаживляющего эффекта наиболее активного гидразонпроизводного осуществляли *in vivo* в условиях модели линейных ран на лабораторных мышах.

Результаты. Предварительный скрининг ранозаживляющей активности синтезированных гидразонпроизводных позволил выявить новые активные стимуляторы процессов ранозаживления и выделить некоторые качественные и количественные закономерности «структура-активность», в том числе с помощью ADMET Prediction Service.

Выводы. В результате проведенного исследования были получены новые *N*¹-гидразонпроизводные тиетансодержащего 6-метилурацила, выявлены новые биологически активные молекулы, проявляющие эффект стимуляции заживления ран.

Ключевые слова: 6-метилурацил, тиетан, гидразоны, ранозаживляющая активность.

A.S. Melnikov, S.A. Meshcheryakova, A.V. Samorodov
SCREENING OF WOUND-HEALING ACTIVITY OF N1-HYDRAZONOPROPYL
DERIVATIVES OF THIETHANE-CONTAINING 6-METHYLURACIL

Recently, pyrimidine derivatives are increasingly being used in medicine and pharmacology, showing high activity in the treatment of various diseases: Alzheimer's disease, viral infections, mycotic and microbial lesions, malignant tumors, wound healing pathologies of various etiologies.

Aim. Synthesis of new thietane-containing hydrazonepropyl derivatives of pyrimidine bases and analysis of their wound healing activity.

Material and methods. New hydrazone derivatives were obtained by reacting thietan, oxo- and dioxothietane-containing 6-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione with 1-chloropropan-2-one, followed by condensation with isonicotinic acid hydrazide. The structure and identity of the synthesized compounds were confirmed by nuclear magnetic resonance and infrared spectra, thin layer chromatography, elemental analysis and melting point determination. Preliminary prediction of acute toxicity was carried out *in silico* using the *pkCSM* web service and *in vivo* according to the standard method (Litchfield J. and Wilcoxon F.) modified by V.B. Prozorovsky.

Results. A preliminary prediction of the wound-healing activity of new hydrazonepropyl derivatives of 6-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione was carried out using the integrated online platform *Way2Drag*.

Determination of the wound healing effect of the most active hydrazone derivative was carried out *in vivo* under a linear wound model on laboratory mice.

Preliminary screening of the wound-healing activity of the synthesized hydrazone derivatives made it possible to identify new active stimulators of wound-healing processes and identify some qualitative and quantitative structure-activity patterns, also with the help of the ADMET Prediction Service.

Conclusions. As a result of the study, new N1-hydrazone derivatives of thietane-containing 6-methyluracil were obtained, new biologically active molecules were identified that exhibited the effect of stimulating wound healing.

Key words: 6-methyluracil, thietane, hydrazones, wound healing activity.

Одним из направлений современной фармации является разработка новых биологически активных веществ, обладающих ранозаживляющим и регенерирующим действием. Длительно заживающие послеоперационные раны, бытовые и производственные

травмы вызывают дискомфорт, ухудшают качество жизни пациентов. В современной медицине для улучшения процесса регенерации ран используются метилурацил, солкосерил, концентрированные суспензии тромбоцитов, введение аллофибробластов [1-4]. Однако кроме высокой эффективности препараты должны обладать комплексным действием: препятствовать инфицированию раны, ингибировать размножение попавших микроорганизмов, оказывать пролонгированное действие. Поэтому важен поиск и синтез новых биологически активных веществ, обладающих регенерирующим действием.

С целью получения новых тиетансодержащих гидразонопропилпроизводных пиримидиновых оснований, обладающих эффектом стимуляции заживления ран, как перспективных биологически активных веществ, были последовательно проведены реакции алкилирования и конденсации исходного 6-метилурацильного фрагмента с последующим анализом ранозаживляющей активности.

Материал и методы

Предварительно синтезированные исходные тиетан, оксо- и диоксоиетансодержащие производные 6-метилпиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона [5] после реакции с 1-хлорпропан-2-оном образовали соответствующие 1-(2-оксопропил)производные, которые в дальнейшем использовались в реакциях с гидразидом изоникотиновой кислоты [6,7,8].

Методика синтеза соединений 4-6. Суспензию соответствующего тиетанпроизводного 6-метилпиримидин-2,4(1Н,3Н)диона и прокаленного карбоната калия кипятили в ацетоне. Дальнейшие действия подробно описаны нами в следующих работах [6,7,8].

Методика синтеза соединений 7-9. К раствору соответствующего оксопропилпроизводного 6-метилпиримидин-2,4(1Н,3Н)диона в этаноле добавляли избыток суспензии изониазида в том же растворителе. Дальнейшие действия подробно описаны нами в работах [6,7,8].

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

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе: «Bruker AMX-300» (300 МГц); спектры ЯМР ^{13}C – на приборе «Bruker Avance III 500» (Германия) (125,5 МГц), растворители – CDCl_3 , DMSO-d_6 . ИК-спектры записаны на спектрометре «Инфралюм ФТ-02» (Россия) в дисках KBr. Температура плавления измерена

в капилляре на приборе ПТП(М) (Россия). Тонкослойную хроматографию проводили на пластинах «Sorbfil» (Россия) с использованием этилацетата в качестве подвижной фазы. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе Hekatech Euro-EA (Германия).

Предварительный прогноз острой токсичности синтезированных соединений *in silico* с использованием веб-сервиса pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/>) и *in vivo* по стандартной методике (J. Litchfield и F. Wilcoxon) в модификации В.Б. Прозоровского [9].

Предварительный прогноз ранозаживляющей активности новых гидразонопропилпроизводных 6-метилпиримидин-2,4(1Н,3Н)диона осуществляли с помощью интегрированной онлайн-платформы Way2Drag.

Мази оригинального состава на основе гидразонопроизводных тиетансодержащего 6-метилурацила получены на кафедре общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России совместно с кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Исследование способности стимулировать заживление раневых поверхностей осуществляли на модели линейных ран на базе кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Все исследования *in vivo* проводили в соответствии с правилами лабораторной практики (GLP), со статьей 11 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и рекомендациями «Руководства по доклиническому изучению новых фармакологических веществ» [10].

Экспериментальное исследование ранозаживляющей активности проводили на белых мышках-самцах в возрасте 2 месяцев со средней массой тела 20-21 г. В условиях общей анестезии после подготовки операционного поля наносили по трафарету рану посередине выстриженного участка. Площадь единого трафарета составляла 210,5 мм². Препараты сравнения и заявленное соединение наносились животным на раневую поверхность в виде 10% мазей [11], приготовленных на вазелиново-ланолиновой основе в соотношении 10:1 [12].

Животные были разделены на три группы по вариантам обработки нанесенного дефекта: контрольная группа – физиологический раствор (0,9% раствор натрия хлорида), группа I – мазь на основе 6-метилурацила (ООО «Кемикал Лайн», Санкт-Петербург), группа II – мазь на основе нового гидразонопроизводного 6-метилурацила [12], наиболее активного согласно прогнозам Way2Drag и ADMET Prediction Service.

Дефект обрабатывали один раз в день, наблюдение проводилось в течение 14 суток.

Площадь раны оценивали ежедневно с помощью программного комплекса «Image J» (Research Services Branch of the National Institute of Mental Health) для обработки изображений после фотографирования [13]. Используя измерения площади, рассчитали процент общего закрытия раны (% TWC) как: $[(WA_0 - WA_T) / WA_0] \times 100\%$, где WA_0 = площадь раны в день нанесения и WA_T = площадь раны в соответствующий день.

Результаты исследования обрабатывали с применением статистического пакета Statistica 10,0 (StatSoft Inc, США). Проверку на нормальность распределения фактических данных выполняли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Дисперсионный анализ проводили с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Критический уро-

вень значимости вероятности для статистических критериев принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При использовании модифицированных и разработанных нами методиках получены тиетанил-, оксо- и диоксоетиетанилсодержащие оксопропилпроизводные и гидразонопропилпроизводные 6-метилурацила (см. рисунок).

Предварительный анализ *in silico* (табл. 1) выявил из синтезированных гидразонопроизводных соединений наиболее активное соединение. Проанализированы вероятность эффекта стимуляции заживления ран и способности диффундировать через гематоэнцефалический барьер, а также показатель летальной дозы и возможность стимуляции рецепторов hERG. Результаты анализа четко выявили одно наиболее активное гидразонопроизводное – соединение 9.

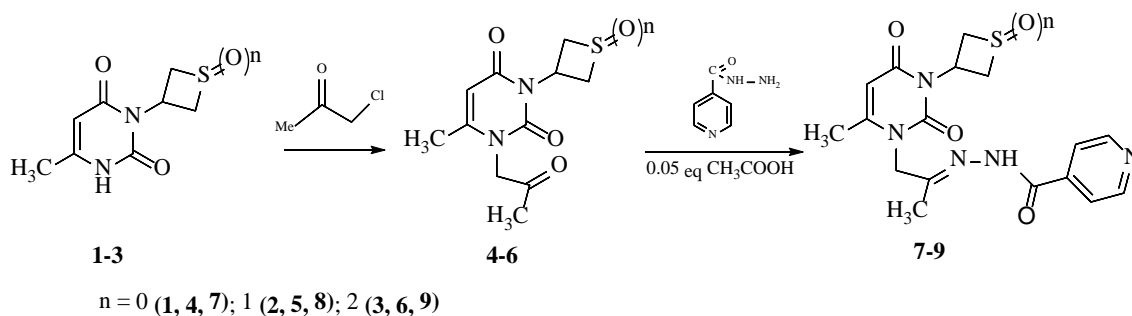


Рис. Синтез новых тиетансодержащих оксопропилпроизводных и гидразонопропилпроизводных 6-метилурацила

Таблица 1

Предварительный анализ вероятности проявления ранозаживляющего эффекта для синтезированных гидразонопроизводных (на платформе <https://www.way2drug.com/PASSOnline/index.php>) и количественных характеристик структура-свойство (на платформе <http://qsar.chem.msu.ru/admet/>)

Соединения	Ранозаживляющая активность		Показатели структура-свойство	
	P_a	P_i	LogBB	hERG activity pIC_{50}
7	0.259±0.06	0.026±0.03	-0.5	3.83
8	0.301±0.06	0.031±0.03	-0.77	3.44
9	0.391±0.05	0.011±0.03	-0.92	3.26

Примечание. p_a - вероятность активности; p_i - вероятность инактивности.

Для наиболее активного соединения определены основные физико-химические и спектральные характеристики (табл. 2, 3).

В ЯМР 1H спектре наиболее активного гидразонопроизводного наблюдаются сигналы протонов гидразонофенильного фрагмента, дуплеты метиновых групп в пиридиновой системе ионизидного фрагмента.

Спектры ЯМР ^{13}C , снятые в $DMCO-d_6$, содержат сигналы всех атомов углерода остатка тиетанилурацила и гидразонопропильного фрагмента.

ИК-спектры подтверждают структуру впервые синтезированного тиетансодержащего гидразонопропилпроизводного 6-метилурацила (табл. 3).

Согласно прогнозу токсичности, полученному с помощью веб-сервиса pkCSM, синтезированные вещества не обладают токсичностью и мутагенными свойствами.

Согласно прогнозу *in vivo* все соединения относятся к классу относительно безвредных (>3000 мг/кг) по классификации К.К. Сидорова.

Таблица 2

Физико-химические характеристики наиболее активного гидразонопроизводного 6-метилурацила (соединение 9)

Тпл	Выход, %	Rf	Брутто-формула	Элементный анализ	
				найдено, %	вычислено, %
131-132	87	0,35	$C_{17}H_{19}N_5O_5S$	C 50.36; H 4.73; N 17.27; O 19.72; S 7.91	C 50.36; H 4.72; N 17.27; O 19.73; S 7.91

Спектральные данные наиболее активного гидразонопроизводного 6-метилурацила (соединение 9)								Растворитель
ЯМР ¹ H (500 МГц, δС, м.д.)								
Сигналы соответствующих протонов, м.д.								
3H, H ₃ C-C=	3H, 6-CH ₃	2H, S(CH) ₂	2H, S(CH) ₂	2H, CH ₂ C=	1H, H ⁵	1H, N-CH	Прочие протоны	DMSO-d ₆
2,06	2,12	3,23-3,25	3,71-3,73	4,77	5,67	6,16-6,27	4.79 с (2H), 5.70 с (1H), 7.89 д (2Наром, J 7.2), 8.59 д (2Наром, J 7.8), 11.35 уш. с (1H, NH).	
ЯМР ¹³ C (1H DEPT-135) (125,5 МГц, δС, м.д.)								
19.57(*CH ₃ -C=N _(E)); 27.45(*CH ₃ -C ₆); 46.60(-N-*CH); 60.11(-S(*CH) ₂); 56.60(-H ₂ *C-); 100.69(C ₅); 120,10 (C ₂ ,C ₆ аром); 143,11 (C ₃ ,C ₅ аром).							DMSO-d ₆	
ИК-спектр (валентные колебания, ν, см ⁻¹)								
625 (C-S), 1225 (C-N), 1309 (S(=O) ₂), 1387 (N-C), 1393 (CH ₃), 1435 (CH ₃), 1654 (C=O), 1658 (C=N), 1670 (-C=Nгидр.), 1716 (C=O), 3303 (-NH)								

Наблюдение за динамикой заживления ран четко показало, что на 11-е сутки раневой дефект у всех групп животных очищается от воспалительного инфильтрата с отторжением струпа и эпидермизацией по краям [12]. Однако у группы II наблюдалась эпидермизация по поверхности дефекта с регенерацией придатков кожи в краях дефекта, восстановлением морфофункциональных свойств органа [12] и наибольшей площадью закрытия раны (табл. 4).

Таблица 4

Показатели ранозаживления на 11-е сутки

Группа	Показатель	Данные
Контроль	S, мм ²	125,7 (124,1-131,9)
	TWC, %	40,2 (37,4-41,6)
Группа I	S, мм ²	110,4 (102,9-117,4)*
	TWC, %	46,4 (42,3-51,2)*
Группа II	S, мм ²	62,8 (57,2-64,7)*
	TWC, %	70,3 (67,5-72,8)*

Примечание. S – площадь раны; TWC – процент общего закрытия раны. Уровень статистической значимости для соответствующих групп животных $p < 0,05$. * $p < 0,05$ – в сравнении с контрольной группой (физиологический раствор).

Выводы

1. Синтезированы новые тиетансодержащие гидразонопропилпроизводные 6-метилурацила.

2. Согласно прогнозу токсичности, полученному с помощью веб-сервиса pkCSM, и скринингу *in vivo* синтезированные соединения не токсичны.

3. Установлено, что полученные соединения проявляют регенерирующую активность и, как перспективные биологически активные вещества, могут быть использованы для дальнейшего изучения с целью проведения более глубоких доклинических исследований.

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

Сведения об авторах статьи:

Мельников Александр Сергеевич – ассистент кафедры общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Пушкина, 96/98. Тел./факс 8(347)272-02-22. E-mail: melnikus@yandex.ru.

Мещерякова Светлана Алексеевна – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Пушкина, 96/98. Тел./факс 8(347)272-02-22. E-mail: svetlanama@mail.ru.

Самородов Александр Владимирович – д.м.н., доцент, зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Пушкина, 96/98. Тел./факс 8(347)273-75-81. E-mail: avsamorodov@bashgmu.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Современные методы стимуляции процесса регенерации послеоперационных ран / А. М. Морозов, А. Н. Сергеев, Н. А. Сергеев [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 3(123). – С. 7
- Глухов, А.А. Патолофизиология длительно незаживающих ран и современные методы стимуляции раневого процесса / А.А. Глухов, М.В. Аралова // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 6. – С. 673-679.
- Rezaie F. Regeneration and Repair of Skin Wounds: Various Strategies for Treatment / F. Rezaie, M. Momeni-Moghaddam, H. Naderi-Meshkin // The International Journal of Lower Extremity Wounds. – 2019. – Vol. 18, No. 3. – pp. 247-261.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2020. – 1216 с.
- Синтез тиетанилзамещенных пиримидин-2,4(1H,3H)-дионов / Катаев В.А. [и др.] // Журнал органической химии. – 2013. – Т.49. – Вып. 5. – С.760-762.
- Мельников, А.С. Синтез и анализ биологической активности новых гидразонопроизводных на основе 6-метилурацила, содержащих оксотииетановый цикл / А.С. Мельников, Ю.И. Виноградова, С.А. Мещерякова // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2021. – № 3. – С. 93-99.
- Мельников, А.С. Синтез 3-(1,1-диоксидотиетан-3-ил)-6- метилурацила и его гидразонопроизводных / А.С. Мельников, С.А. Мещерякова // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2021. – Т. 23, № 5. – С. 181-189. doi 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-5-181-189.
- Мельников А.С. Синтез новых гидразонов на основе 6-метил-1-(2-оксипропил)-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона, проявляющих биологическую активность / А.С. Мельников, С.А. Мещерякова, В.А. Катаев, Д.Р. Хузин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15, № 6(90). – С. 62-65.
- Прозоровский, В.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит – анализа кривых летальности / В.Б. Прозоровский // Фармакология и токсикология. – 1962. – № 1. – С. 115-119.
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I / А.Н. Миронов [и др.] – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
- Глазная мазь на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила с ранозаживляющим эффектом: патент № 2705392 Рос. Федерация; заявл. 19.07.2019; опубл. 07.11.2019. Бюл. № 31, 9 с.

12. Применение N'-{1-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил]пропан-2-илден} изоникотиногидразида в качестве средства, стимулирующего регенерацию тканей: патент №2813148 Рос. Федерация; заявл. 22.05.2023; опубл. 06.02.2024, Бюл. № 4, 7 с.
13. The murine excisional wound model: contraction revisited wound repair regen./ L. Chen [et al.] // Epub. - 2015 Nov-Dec. – Vol. 23, No 6. – P. 874-7.

REFERENCES

- Morozov A. M., Sergeev A. N., Sergeev N. A. [et al.]. Modern methods of stimulating the process of regeneration of postoperative wounds. *Siberian Medical Review*. 2020; 3(123):7 (In Russ.).
- Glukhov A. A., Aralova M. V. Pathophysiology of long-term non-healing wounds and modern methods of stimulating the wound process. *Surgical news*. 2015;23(6):673-679. (In Russ.).
- Rezaie F. M. Momeni-Moghaddam, H. Naderi-Meshkin Regeneration and Repair of Skin Wounds: Various Strategies for Treatment. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2019;18(3):247-261. (in Engl)
- Mashkovskij M.D. *Lekarstvennye sredstva (Medicines)*. M.: Novaya volna. 2020:1216. (In Russ.).
- Kataev V.A., Meshcheryakova S. A. [et al.] Synthesis of thiethanyl-substituted pyrimidine-2,4 (1H,3H) –diones. *Journal of Organic Chemistry*. 2013;49(5):760-762. (In Russ.).
- Melnikov A. S., Yu. I. Vinogradov, S. A. Meshcheryakova Synthesis and analysis of the biological activity of new hydrazone derivatives based on 6-methyluracil containing an oxothietane cycle. *Bulletin of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2021;3:93-99. (In Russ.).
- Melnikov A. S., Meshcheryakova S. A. Synthesis of 3- (1,1-dioxodithietan-3-yl) -6- methyluracil and its hydrazone derivatives. *Medical and Pharmaceutical Journal Pulse*. 2021;23(5):181-189. DOI 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-5-181-189. (In Russ.).
- Melnikov A. S., Meshcheryakova S. A., Kataev V. A. [et al.] Synthesis of new hydrazones based on 6-methyl-1- (2-oxopropyl) -3-(tiетan-3-yl) pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione exhibiting biological activity. *Bashkortostan Medical Journal*.2020;15(6):62-65. (In Russ.).
- Prozorovskij, V.B. Ispol'zovanie metoda naimen'shikh kvadratov dlya probit – analiza krivykh letal'nosti (Using the least squares method for probit analysis of mortality curves). *Farmakologiya i toksikologiya*.1962;1:115-119. (In Russ).
- A.N. Mironov [et al.] Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya (*Nonclinical Drug Study Guidelines. Part One*). Moscow: Grif i K. 2012:944. (In Russ).
- Glaznaya maz' na osnove 6-metil-3-(tiетan-3-yl)uracila s ranozazhivlyayushchim efektom (*Ocular ointment based on 6-methyl-3- (thietan-3-yl) uracil with wound healing effect*): patent № 2019123359 Ros. Federacija; zajavl. 19.07.2019; opubl. 07.11.2019, Byul. № 31:9. (In Russ).
- Primenenie N'-{1-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2N)-ил]пропан-2-илден} изоникотиногидразида в качестве средства, стимулирующего регенерацию тканей (*Example N - {1- [6-methyl-3- (thiethan-3-yl) -2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1 (2N) -yl] propan-2-ylidene} in isonicotinohydraze as a tissue regeneration stimulating agent*): patent № 2023113172 Ros. Federacija; zajavl. 22.05.2023; opubl. 06.02.2024, Byul. № 4:7. (In Russ).
- Chen L, Mirza R, Kwon I, DiPietro LA, Koh TC. The murine excisional wound model: Contraction revisited. *Wound Repair Regen*. Epub. 2015;23(6): 874-877. (in Engl) doi: 10.1111/wrr.12338

УДК 612.581.311.2

© Коллектив авторов, 2024

К.И. Кашфуллина¹, С.Р. Хасанова¹, Н.В. Кудашкина¹, Ж.С. Токсанбаева², Т.В. Булгаков³

ИССЛЕДОВАНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И МИКРОСКОПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ И КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ШАЛФЕЯ СТЕПНОГО (*SALVIA STEPPOSA* SHOST.)

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,
г. Москва

Целью данного исследования является проведение макроскопического, микроскопического и качественного анализа шалфея степного (*Salvia stepposa* Shost.).

Материал и методы. Для исследования использованы трава и листья *S. stepposa*, заготовленные от дикорастущих видов на территории Республики Башкортостан в период цветения данного растения в июле 2022 года. Макроскопический и микроскопический анализы проводились с использованием фармакопейных методик. С полученными спиртовыми экстрактами проводили химические реакции на флавоноиды и фенольные соединения. Также для качественного анализа использовали метод тонкослойной хроматографии. Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-А 100×150 мм в системе этилацетат – муравьиная кислота – вода (15:3:4) с использованием стандартных образцов флавоноидов, а также гидроксикоричных кислот.

Результаты. Установлены диагностически значимые морфологические и анатомические характеристики исследуемого растения, которые могут быть использованы для идентификации сырья. Благодаря проведенным экспериментам в растительном сырье были обнаружены такие флавоноидные соединения, как рутин, лютеолин-7-гликозид, гиперозид, а также гидроксикоричные кислоты – хлорогеновая и кофейная. Хроматографическое исследование позволило предположить, что лютеолин-7-гликозид является маркерным флавоноидом данного вида. Проведенные исследования могут быть использованы для разработки нормативной документации на сырье *S. stepposa*.

Ключевые слова: *Salvia stepposa*, листья, трава, морфология, микроскопия, качественный анализ, флавоноиды, оксикоричные кислоты, тонкослойная хроматография.

K.I. Kashfullina, S.R. Khasanova, N.V. Kudashkina, J.S. Toksanbayeva, T.V. Bulgakov
**STUDY OF MORPHOLOGY AND MICROSCOPIC CHARACTERISTICS
AND QUALITATIVE ANALYSIS OF *SALVIA STEPPOSA* SHOST.**

The aim of this study is to conduct macroscopic, microscopic and qualitative analysis of *Salvia stepposa*.

Material and methods. The research studied the grass and leaves of *Salvia stepposa*, harvested on the territory of the Republic of Bashkortostan during the flowering period of the plant in July 2022. Macroscopic and microscopic analysis was carried out using

methods described in regulatory documentation [6]. Pharmacological chemical reactions for flavonoids and phenolic compounds were carried out with the obtained alcoholic extracts. The same groups of substances were studied by thin layer chromatography. Thin layer chromatography was carried out on Sorbfil PTSH-AF-A 100×150 mm plates in the system of ethyl acetate - formic acid - water (15:3:4) using standard samples of flavonoids and hydroxycinnamic acids.

Results. Diagnostically significant morphological characteristics of the plant under study have been established, which can be used to identify raw materials. Experiments have shown that the raw material contains flavonoid compounds such as rutin, luteolin-7-glycoside, hyperoside and also phenolic compounds — caffeic and chlorogenic acids. Chromatographic study suggested that luteolin-7-glycoside is the main flavonoid of this plant. The conducted research can be used to develop regulatory documentation for *S. stepposa* raw materials.

Key words: *Salvia stepposa*, morphology, microscopy, qualitative analysis, flavonoids, hydroxycinnamic acids, chromatography.

Род *Salvia* L. насчитывает более 900 видов, распространенных по всему земному шару [14], из которых на территории Российской Федерации произрастает более 80 видов как дикорастущих, так и культивируемых [11]. Богатый химический состав шалфея представляет собой источник веществ, обладающих противовоспалительными, антиоксидантными [15], регенеративными [8], антипролиферативными [4], гипогликемическими и гиполипидемическими [1], противоопухолевыми [15], а также другими фармакологическими эффектами. Фармакологическая активность различных видов *Salvia* L. была исследована во многих отечественных и зарубежных научных публикациях [1,3,4,7,9,15]. Так, проведенные исследования с помощью хромато-масс-спектрофотометрии доказали наличие 243 соединений в различных видах *Salvia* L., 149 из которых были идентифицированы [14], что открывает перед исследователями большие возможности по изучению и выявлению новых фармакологических свойств рода *Salvia* L. Помимо высокого содержания различных видов биологически-активных веществ (БАВ), растения рода *Salvia* L. можно рассматривать как потенциальные источники микроэлементов (цинка, железа, марганца), а это в свою очередь дает возможность расширить сферу применения данного растительного сырья [12].

Шалфей степной (*Salvia stepposa* Shost.) широко распространен на территории Республики Башкортостан и встречается по сухим степям и суходольным лугам [2].

Проведенные исследования показывают наличие в *S. stepposa* флавоноидных и фенолкарбоновых соединений [15], препараты данного растения показали высокую антибактериальную активность [13] и клиническую эффективность при лечении стафилококковых инфекций [9].

В связи с вышеизложенным *S. stepposa* представляет большой интерес в качестве перспективного источника для разработки эффективных нетоксичных субстанций с широким спектром различной фармакологической активности.

Материал и методы. Для исследования использованы трава и листья *S. stepposa*, заго-

товленные от дикорастущих видов на территории Республики Башкортостан в период цветения растения в июле 2022-2023 гг. Макроскопический и микроскопический анализ проводился методами, описанными в нормативной документации [6]. Видовую принадлежность определяли с помощью определителя растений флоры Башкортостана [2]. Растение высушивали воздушно-теньевым способом и хранили при температуре 20-25°C и влажности не более 50%. Исследование признаков растения и микроскопический анализ различных частей растения – листьев, стеблей, цветков и чашелистиков – проводились по фармакопейным методикам [5]. Определение морфологических признаков *S. stepposa* проводили с помощью измерительной линейки, изучали невооруженным взглядом, а также при помощи бинокулярного микроскопа с увеличением 10х. Анатомические признаки были изучены с использованием микроскопа Минимед при увеличении окуляра 15х и объективов 10х и 40х. Микропрепараты изготавливались из просветленных и размягченных частей растения.

Для проведения качественного химического анализа получено извлечение с использованием 70% этилового спирта в соотношении сырья и экстрагента 1:10. С полученным спиртовым извлечением провели качественную реакцию на флавоноиды [6]. Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-А 100×150 мм в системе этилацетат – муравьиная кислота – вода (15:3:4) с использованием стандартных образцов рутина (TRC Canada), гиперозида (TRC Canada), лютеолин-7-гликозида (TRC Canada), хлорогеновой кислоты (TRC Canada) и кофейной кислоты (TRC Canada).

Результаты и обсуждения

Исследованы основные морфологические признаки надземной части *S. stepposa*.

Стебель – прямостоячий, четырехгранный, опушенный (рис. 2), средняя длина 27-33 см (рис. 1), диаметр – 1-4 мм.

Листья – супротивные, простые, цельные: нижние длиной 7-8 см, шириной 3-3,5 см продолговато-яйцевидные, основание листа – сердцевидное, край листа – городчатый, сверху

с единичными волосками по жилкам, снизу покрыты волосками равномерно, имеют длинный черешок – 3-4 см. Следующая пара листьев крупнее – длиной 8-9 см, шириной 5-6 см, третья пара листьев уменьшается – в длину в среднем 4,5-5 см и 3-4 см в ширину, верхние листья изменяются по форме, становятся продолговато-ланцевидными и сидячими около 1-1,5 см в длину и 0,5-1 см в ширину. Стороны листьев имеют разную окраску – зеленые с верхней стороны и светло-зеленые с нижней стороны за счет опушения (рис. 3). Характерно перисто-краевое жилкование.



Рис. 1. Надземная часть растения *S. stepposa*

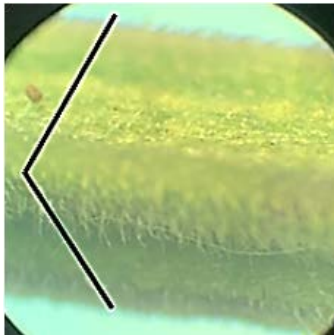


Рис. 2. Четырехгранный стебель *S. stepposa* (линиями показаны грани)



Рис. 3. Верхняя и нижняя сторона листа *S. stepposa*

Соцветия имеют прицветные листья – зеленые, продолговатые, округлые, с заостренной верхушкой, с умеренно городчатый краем, коротко опушенные (рис. 7); цветки по 4-

8 в мутовках, собранные в колосовидные соцветия; чашечка колокольчатая, состоит из железисто-опушенных зеленых чашелистиков (рис. 5). Венчик двугубый, сине-фиолетовый, снаружи покрыт волосками; верхняя губа серповидно изогнутая, длиннее нижней (рис. 4). Тычинка выходит из венчика в виде усиков. Плод – ценобий (рис. 6).

Запах наземной части характерный, вкус не определяли, так как состав органов растения до конца не изучен.



Рис. 4. Венчик *S. stepposa*



Рис. 5. Железисто-опушенный чашелистик *S. stepposa*



Рис. 6. Ценобий *S. stepposa*



Рис. 7. Прицветные листья *S. stepposa*

Микроскопические признаки наземной части представлены на рис. 8-17. В листе обнаружены извилистостенные клетки верхнего и нижнего эпидермиса, устьичный аппарат диацитного типа, волоски двух типов – простые одноклеточные и одноклеточные головчатые волоски, эфиромасличные желёзки радиального типа. В чашелистиках и лепестках венчика обнаружены также извилистостенные клетки эпидермиса, простые многоклеточные волоски, многоклеточные головчатые волоски и эфиромасличные желёзки. Поверхность стебля покрыта прямоугольными клетками эпидермиса, на его поперечном срезе наблюдаются слои эпидермиса, колленхимы, ксилемы, камбия, флоэмы, склеренхимы и паренхимы.



Рис. 8. Верхняя сторона листа с клетками эпидермиса со слабоизвилистыми стенками и с диацитным устьичным аппаратом. Увел. 20×40



Рис. 9. Нижняя сторона листа с клетками эпидермиса со слабоизвилистыми стенками с устьицами и простыми одноклеточными волосками. Увел. 20×40



Рис. 10. Одноклеточные головчатые волоски на нижнем эпидермисе. Увел. 20×40

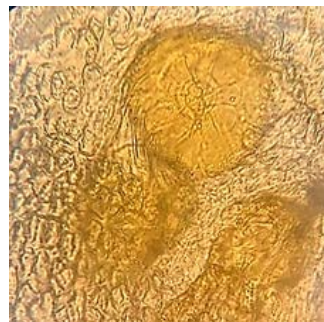


Рис. 11. Эфиромасличная желёзка на поверхности листа. Увел. 20×40

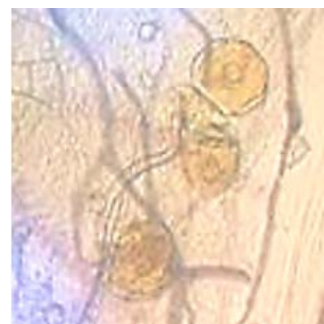


Рис. 12. Эфиромасличные желёзки на поверхности чашелистика. Увел. 20×10



Рис. 13. Простые многоклеточные волоски на поверхности чашелистика. Увел. 20×10



Рис. 14. Простые и головчатые волоски с многоклеточной ножкой и одноклеточной головкой на поверхности чашелистика. Увел. 20×40



Рис. 15. Головчатые волоски на поверхности чашелистика. Увел. 20×40

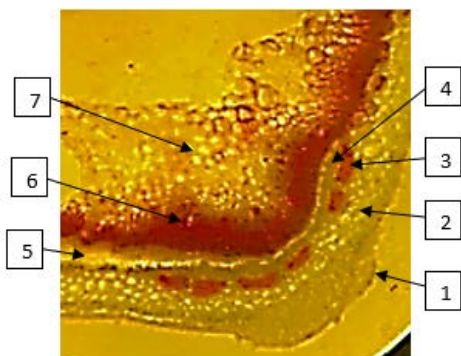


Рис. 16. Поперечный срез стебля. Увел. 20×10; 1 – эпидермис стебля; 2 – колленхима; 3 – ксилема; 4 – флоэма; 5 – камбий; 6 – склеренхима; 7 – паренхима

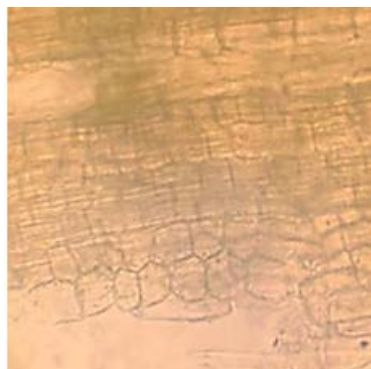


Рис. 17. Прямоугольные клетки эпидермиса стебля. Увел. 20×10

Качественный анализ на содержание флавоноидов предварительно проводили с использованием реакции с 3% спиртовым раствором алюминия хлорида. Раствор окрашивался в желто-зеленый цвет с желто-зеленой флюоресценцией, что подтвердило наличие флавоноидов в сырье.

Хроматографирование проводили восходящим способом в тонком слое сорбента в системе этилацетат – муравьиная кислота – вода (15:3:4). В результате исследований в экстрактах установлено присутствие следую-

щих флавоноидов: рутин, лютеолин-7-гликозида, гиперозида. По интенсивности свечения лютеолин-7-гликозида на хроматограмме можно сделать предположение о том, что данный флавоноид является основным в сырье *S. stepposa*. Из фенольных соединений в траве обнаружена кофейная кислота, в листьях – кофейная и хлорогеновая кислоты [10]. Значения коэффициентов подвижности представлены в таблице.

Таблица
Коэффициенты подвижности стандартных образцов и соединений, идентифицированных в листьях и траве *S. stepposa*

Вещество	Rf (СО)	Rf	
		листья	травя
Рутин	0,58±0,02	0,56±0,02	0,56±0,02
Лютеолин-7-гликозид	0,83±0,02	0,83±0,02	0,83±0,02
Гиперозид	0,81±0,02	0,79±0,02	0,79±0,02
Хлорогеновая кислота	0,67±0,02	0,69±0,02	–
Кофейная кислота	0,95±0,02	0,95±0,02	0,95±0,02

Выводы

Таким образом, изучены основные критерии подлинности листьев и травы *S. stepposa*.

1. Уточнены основные морфологические признаки травы и листьев *S. stepposa*.
2. Исследованы и выделены основные диагностически значимые анатомические признаки травы и листьев *S. stepposa*.
3. Впервые в листьях и траве *S. stepposa* с использованием метода тонкослойной хроматографии идентифицированы лютеолин-7-гликозид, рутин и гиперозид, кофейная кислота, в листьях также идентифицирована хлорогеновая кислота.
4. Результаты исследований могут быть использованы для разработки нормативной документации на лекарственное растительное сырье *S. stepposa*.

Сведения об авторах статьи:

Кашфуллина Камилла Ильдаровна – ассистент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450006, г. Уфа, Ибрагимова б-р, 46. E-mail: kamilla.kashfullina@mail.ru.

Хасанова Светлана Рашитовна – д.фарм.н., профессор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: svet-khasanova@yandex.ru.

Кудашкина Наталья Владимировна – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: phytoart@mail.ru.

Токсанбаева Жанат Садебековна – к.фарм.н, зав. кафедрой фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии АО «ЮКМА». Адрес: Республика Казахстан, г. Шымкент, пл. Аль-Фараби 1. E-mail: zhanat_2701@mail.ru.

Булгаков Тимур Вилорович – к.фарм.н. ведущий специалист допингового контроля Национальной антидопинговой лаборатории (институт) ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова. Адрес: 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1. E-mail: tricster@inbox.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян, А. А. Гипогликемическая и гиполипидемическая активность экстракта листьев *Salvia officinalis* L. / А.А. Агаджанян // Евразийский союз ученых. – 2015. – №12-1(21). – С. 5-8.
2. Алексеев, А.Х. Определитель высших растений Башкирской АССР / А.Х.Алексеев [и др.] // – Москва, Изд-во: Наука. – 1989. – С. 218.
3. Бобкова, Н. В. Фармакогностическое изучение комплексных лекарственных растительных средств: автореферат дисс.... д-ра фарм. наук. – 2017. – 22 с.
4. Бубенчикова, В.Н. Антипролиферативная активность водорастворимых полисахаридных комплексов растений рода *Salvia* L. / В.Н. Бубенчикова, Ю.А. Кондратова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – №3. – С. 91-93.
5. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV, Москва, 2018. – Т. II. – С. 2330-2333.
6. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV, Москва, 2018. – Т. II. – С. 2327-2336.
7. Губанова, Е. А. Фармакогностическое изучение травы шалфея мускатного (*Salvia sclarea* L.) / Е.А. Губанова: автор. дисс..... канд. фарм. наук. – 2010. – 23 с.

8. Зилфикаров, И.Н. Определение дитерпеновых кислот в сырье шалфея лекарственного / И.Н. Зилфикаров, А.В. Жилин // Фармация. – 2007. – №2. – С. 7-9.
9. Немерешина, О.Н. Изучение биологически активных веществ *Salvia stepposa*. / О.Н. Немерешина, Н.Ф. Гусев, А.Р. Кувакова // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: биология, клиническая медицина. – 2014. – Т. 12, № 3. – С. 36-41.
10. Способ количественного определения гидроксикоричных кислот в побегах боярышника крупноколочкового: патент 2812737 Рос. Федерация; заявл. 16.11.2023, опубл.: 01.02.2024. Бюл. № 4. 10 с.
11. Полухина, Т.С. Товароведческие показатели сырья шалфея степного *Salvia stepposa* L., заготовленного в астраханской области / Т.С. Полухина // Бюллетень науки и практики. – 2020. – №7. – С. 88-92.
12. Шайдуллина, Г.Г. Сравнительное изучение содержания макро- и микроэлементов в некоторых видах рода шалфей/ Г.Г. Шайдуллина, К.А. Пупыкина, Д.Р. Улямаева // Евразийский союз ученых. – 2016. – №29-3. – С. 6-7.
13. Levaya, Ya.K. Antibacterial activity of ultrasonic extracts of *Salvia stepposa* growing in Kazakhstan / Ya. K. Levaya, M. E. Zholdasbaev, G. A. Atazhanova, S. B. Akhmetova // Bulletin of the Karaganda university. Biology. Medicine. Geography Series. – 2021. – Vol. 101, No. 1. – P. 45-49.
14. Mykhailo, M. Chromato-mass-spectrometric research in *Salvia grandiflora* L., *Salvia pratensis* L. and *Salvia verticillata* L. aboveground organs / M. Mykhailo, S. Kovalenko, O. Koshovyi, A. Kovaleva // Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science». – 2021. – P. 32-40.
15. Meadow sage (*Salvia stepposa*): A neglected sage species with valuable phenolic compounds and biological potential. / N. Sreckovic [et al.] // Industrial Crops and Products. – 2022. – Vol. 189. – P. 115841.

REFERENCES

1. Agadzhanian AA. Gipoglikemicheskaya i gipolipidemicheskaya aktivnost' ekstrakta list'ev *Salvia officinalis* L. (*Hypoglycemic and hypolipidemic activity of Salvia officinalis* L. leaf extract). Eurasian Union of Scientists. 2015;12-1(21): 5-8. (in Russ)
2. Alekseev A.H. [et al.] Opredelitel' vysshih rastenij Bashkirskoj ASSR (*Key to higher plants of the Bashkir Autonomous Soviet Socialist Republic*). Nauka, 1989: 218. (in Russ)
3. Bobkova N. V. Farmakognosticheskoe izuchenie kompleksnyh lekarstvennyh rastitel'nyh sredstv (*Pharmacognostic study of complex herbal medicinal products*): avtoreferat disser.... d-ra farm. nauk. 2017: 22. (in Russ)
4. Bubenchikova VN, Kondratova YuA. Anti-proliferative activity of the genus *Salvia* L. water-soluble polysaccharide complex. Bashkortostan Medical Journal. 2013;3:91-93. (in Russ)
5. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii XIV (*State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV*). 2018;II:2330 - 2333. (in Russ)
6. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii XIV (*State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV*). 2018;II:2327-2336. (in Russ)
7. Gubanova, E. A. Farmakognosticheskoe izuchenie travy shalfeja muskatnogo (*Salvia sclarea* L.) (*Pharmacognostic study of the herb clary sage (Salvia sclarea L.)*): avtoreferat disser.... kand. farm. nauk. 2010:23. (in Russ)
8. Zilfikarov IN, Zhilin AV. Opredelenie diterpenovykh kislot v syr'e Shalfeya lekarstvennogo (*Determination of diterpene acids in Salvia officinalis raw materials*). Pharmacy. 2007;2:7-9. (in Russ)
9. Nemereshina ON, Gusev NE, Kuvakova AR. Izuchenie biologicheskii aktivnykh veshchestv *Salvia stepposa* (*Study of biologically active substances of Salvia stepposa*). Bulletin of the Novosibirsk State University. Series: Biology, clinical medicine. 2014;12(3):36-41. (in Russ)
10. Sposob kolichestvennogo opredeleniya gidroksikorichnykh kislot v pobegakh boyaryshnika krupnokolyuchkovogo (*A method for the quantitative determination of hydroxycinnamic acids in the shoots of hawthorn*): patent 2812737 Ros.Federaciya; yayavl. 16.11.2023, opubl.: 01.02.2024. (4):10. (in Russ)
11. Polukhina T. Commercial indicators of stock *Salvia stepposa* L. Sage harvested in astrakhan region. Bulletin of science and practice. 2020;7:88-92. (in Russ)
12. Shaidullina GG, Pupykina KA, Ulyamaeva DR. Sravnitel'noe izuchenie sodержaniya makro- i mikroelementov v nekotorykh vidakh roda Shalfei (*Comparative study of the content of macro- and microelements in some species of the genus Salvia*). Eurasian Union of Scientists. 2016;29(3):6-7. (in Russ)
13. Ya.K. Levaya, M. E. Zholdasbaev, G. A. Atazhanova, S. B. Akhmetova Antibacterial activity of ultrasonic extracts of *Salvia stepposa* growing in Kazakhstan. Bulletin of the Karaganda university. Biology. Medicine. Geography Series.2021;101(1):45-49. (in Engl)
14. Mykhailo M., Kovalenko S., Koshovyi O., Kovaleva A. Chromato-mass-spectrometric research in *Salvia grandiflora* L., *Salvia stepposa* L. and *Salvia verticillata* L. Aboveground organs. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2021:32-40. (in Engl)
15. Sreckovic N. [et al.]. Meadow sage (*Salvia stepposa*): A neglected sage species with valuable phenolic compounds and biological potential. Industrial Crops and Products.2022;189:115841. (in Engl)

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

УДК 614.272
© Коллектив авторов, 2024

Е.И. Грибкова^{1,2}, Е.А. Егоров²
**ИНФОРМАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ,
 ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИХ С ИНТЕРНЕТ-АПТЕКОЙ**
¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов
 имени Патриса Лумумбы», г. Москва
²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет
 имени М.В. Ломоносова», г. Москва

Цель исследования. Оценить состояние информационной безопасности потребителей, использующих сервисы интернет-аптек в России.

Материал и методы. Проанализированы 92 анкеты потребителей из разных городов России и 105 анкет специалистов фармацевтической отрасли, полученных в ходе социологического опроса в интернете с использованием оригинально разработанных опросников.

Результаты. Специалисты корректно отметили 6 из 7 видов важнейшей для потребителей информации о рецептурных лекарственных средствах (ЛС), кроме срока годности. Для безрецептурных ЛС специалистами было отмечено 6 из 9 видов важнейших для потребителей видов информации. Такие виды информации, как «Срок годности», «Производитель» и «Аналоги на рынке», по мнению специалистов, для потребителей менее значимы. Согласно теории разрывов А. Парасурамана, В.А. Зейталь, Л.Л. Берри в представлениях специалистов о важнейшей для потребителей информации безрецептурных ЛС существует разрыв первого типа.

Заключение. Несмотря на наличие разрыва первого типа, риск для информационной безопасности потребителей при взаимодействии с интернет-аптеками для приобретения рецептурных и безрецептурных ЛС минимален.

Ключевые слова: информационная безопасность, интернет-аптеки, теория разрывов, риск информационной безопасности.

E.I. Gribkova, E.A. Egorov
**INFORMATION SECURITY OF CONSUMERS
 INTERACTING WITH ONLINE PHARMACY**

Aim of research. To assess current condition of information security for consumers, using online pharmacy services in Russian Federation.

Material and methods. We analyzed 92 questionnaires from consumers living in different cities of Russia and 105 questionnaires from pharmaceutical industry specialists, obtained during a sociological survey on the Internet using originally developed questionnaires.

Results. The experts correctly noted 6 out of 7 types of information that is the most important for consumers about prescription of drugs, except for the expiration date. For over-the-counter drugs, 6 out of 9 types were noted. The expiration date, manufacturer and analogues on the market were chosen by the experts less often. According to the GAP theory, there is a type I gap in the specialists' understanding of the most important information for consumers about over-the-counter drugs.

Conclusion. Despite the presence of a type one gap, the risks to information security of consumers interacting with online pharmacies to purchase prescription and over-the-counter drugs remain minimal.

Key words: Information security, online pharmacy, GAP theory, information security risks.

Безопасность в работе фармацевтических организаций включает в себя финансовую, правовую, технологическую, информационную и другие виды безопасности [1]. Исследование было сосредоточено на изучении аспекта информационной безопасности. Согласно Доктрине информационной безопасности Российской Федерации от 2016 года одним из основных направлений является обеспечение защищенности граждан от информационных угроз, в том числе за счет формирования культуры личной информационной безопасности [2]. В сфере фармацевтической отрасли требования Доктрины соблюдаются благодаря предоставлению потребителям наиболее полной информации. Этот фактор позволяет аптечным организациям в свою очередь мотивировать покупателя на дальнейшее приобретение необходимых товаров

аптечного ассортимента в их организации [3,4]. Улучшение качества предоставляемой информации играет важную роль для обеспечения надлежащей информационной безопасности потребителей.

Цель исследования – изучить состояние информационной безопасности потребителей, обращающихся за фармацевтической помощью в интернет-аптеки России. Для этого в ходе исследования нами были выделены категории наиболее важной для потребителей информации о рецептурных и безрецептурных лекарственных средствах (ЛС) при обращении к сервисам интернет-аптек, проанализированы мнения специалистов аптечных организаций по вопросу того, какая информация является наиболее значимой для потребителей при использовании сервисов интернет-аптек.

Материал и методы

Исследование было разделено на 3 этапа в соответствии с обозначенными задачами. Для первого этапа исследования с использованием инструментария Google Forms была разработана оригинальная анкета, содержащая 2 блока вопросов, с целью проведения социологического опроса потребителей. Первый блок анкеты был направлен на определение социально-демографических характеристик потребителя. С помощью вопросов второго блока были получены данные, связанные с опытом использования сервисов интернет-аптек, и определены те виды информации, которые наиболее необходимы потребителям при выборе ЛС рецептурного и безрецептурного отпуска. Анкеты были разосланы случайным людям в интернете. Учитывались результаты только тех респондентов, которые хотя бы один раз пользовались услугами интернет-аптек. На втором этапе исследования с использованием инструментария Google Forms была разработана оригинальная анкета, также включающая 2 блока вопросов с дальнейшим проведением социологического опроса специалистов фармацевтической отрасли. Вопросы первого блока были направлены на определение социально-демографических характеристик специалистов. Во втором блоке анкеты были заданы вопросы для определения понимания специалистов о том, какая информация наиболее необходима потребителям при выборе ЛС рецептурного и безрецептурного отпуска. Анкету было предложено пройти на интернет-сайтах профессиональных сообществ (например Фарма РФ). На заключительном этапе исследования был проведен анализ полученных данных социологического опроса потребителей и специалистов для выявления потенциальных рисков информационной безопасности потребителей с использованием теории разрывов, которую разработали А. Парасураман, В.А. Зейтамль и Л.Л. Берри [5].

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования был проведен социологический опрос 92 потребителей, которые были разделены по социально-демографическим характеристикам. Преобладали женщины (85,9%) в возрасте от 45 до 54 лет (46,7%) с высшим образованием (84,8%), работающие в сфере медицины/фармации (33,7%). В процессе анализа социально-демографических характеристик был составлен портрет потребителя (рис. 1).

В процессе исследования опыта использования сервисов интернет-аптек были полу-

чены следующие результаты: 35,5% потребителей пользуются сервисами менее 1 года на момент проведения опроса, 31,2% используют их от 1 года до 2 лет и 33,3% пользуются интернет-аптеками более 2 лет; 41,3% респондентов заказывают что-либо из интернет-аптек как минимум раз в месяц; 77,2% всех респондентов пользуются самовывозом чаще, чем доставкой ЛС на дом.

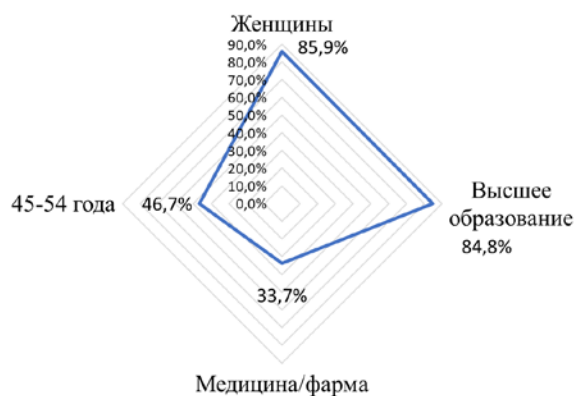


Рис. 1. Портрет потребителя

Далее респондентам был задан вопрос о том, какая информация наиболее важна для них при приобретении рецептурных и безрецептурных ЛС дистанционным способом. Ответы были сгруппированы в категории в зависимости от частоты выбора того или иного вида информации. Наименее важной считалась информация, которую выбирали менее 25% респондентов, промежуточной – если информацию выбирали от 25 до 33%, наиболее важной – более 33% опрошенных.

Для рецептурных ЛС, по мнению потребителей, к наименее важной информации (1-я категория, 15,2% – 23,9% респондентов) относятся: «Торговое наименование», «Взаимодействие с другими ЛС», «Количество таблеток/мл во флаконе и другие формы измерения ЛС», «Лекарственная форма», «Состав». К информации промежуточной значимости (2-я категория, 25% – 31,5% респондентов) относятся: «Условия хранения», «Производитель», «Аналоги на рынке». Наиболее важными (3-я категория, 35,9% – 46,7% респондентов) видами информации оказались следующие 7: «Срок годности», «Цена», «Дозировка», «Побочные эффекты», «Показания к применению», «Противопоказания», «Способ применения».

Для безрецептурных ЛС, по мнению потребителей, к наименее важной информации (1-я категория, 20,7% – 23,9% респондентов) относятся: «Взаимодействие с другими ЛС», «Условия хранения», «Торговое наименование», «Количество таблеток/мл во флаконе и

другие формы измерения ЛС». К информации промежуточной значимости (2-я категория, 25% – 31,5% респондентов) относятся: «Лекарственная форма», «Состав». Наиболее важными (3-я категория, 34,8% – 53,3% респондентов) видами информации оказались следующие 9: «Срок годности», «Аналоги на рынке», «Дозировка», «Противопоказания», «Побочные эффекты», «Производитель», «Способ применения», «Показания к применению», «Цена».

На втором этапе исследования были опрошены 105 фармацевтических специалистов, которые были разделены по социально-демографическим характеристикам. Среди специалистов преобладали женщины (90,5%) в возрасте от 45 до 54 лет (27,6%), работающие провизорами (52,4%), имеющие трудовой стаж в аптечной организации от 10 до 20 лет (31,4%) и регулярно проходящими обучающие курсы в системе НМО (25,7%). Исходя из полученных данных, был составлен портрет специалиста, представленный на рис. 2.



Рис. 2. Портрет специалиста аптечной организации

Далее специалистам были заданы вопросы о том, какая информация по их мнению наиболее важна для потребителей при приобретении рецептурных ЛС (1-й вопрос) и безрецептурных ЛС (2-й вопрос) дистанционным способом. Полученные данные были обработаны и выделены в категории аналогичным образом, как и для потребителей.

Для рецептурных ЛС, по мнению специалистов, к наименее важной информации (1-я категория, 16,2% – 22,9% респондентов) относятся: «Количество таблеток/мл во флаконе и другие формы измерения ЛС», «Аналоги на рынке», «Торговое наименование», «Производитель», «Лекарственная форма». К информации промежуточной значимости (2-я категория, 29,5% – 32,4% респондентов) относятся: «Срок годности», «Состав». Наиболее важными (3-я категория, 35,2% – 69,5% респондентов) видами информации оказались следующие 8: «Взаимодействие с другими

ЛС», «Цена», «Противопоказания», «Показания к применению», «Дозировка», «Условия хранения», «Побочные эффекты», «Способ применения».

Для безрецептурных ЛС, по мнению специалистов, к наименее важной информации (1-я категория, 15,2% – 22,9% респондентов) относятся: «Количество таблеток/мл во флаконе и другие формы измерения ЛС», «Лекарственная форма», «Срок годности», «Производитель», «Взаимодействие с другими ЛС», «Торговое наименование». К информации промежуточной значимости (2-я категория, 25,7% респондентов) относятся: «Аналоги на рынке», «Состав». Наиболее важными (3-я категория, 38,1% – 64,8% респондентов) видами информации оказались следующие 7: «Условия хранения», «Побочные эффекты», «Противопоказания», «Дозировка», «Цена», «Показания к применению», «Способ применения».

На заключительном этапе исследования по результатам социологического опроса было проведено сравнение видов информации о рецептурных и безрецептурных ЛС, которые были отнесены в категорию наиболее важных для потребителей, с представлениями специалистов о том, какая информация наиболее важна потребителям. Для рецептурных ЛС специалисты обозначили как важнейшие 6 из 7 видов важнейшей для потребителей информации: «Цена», «Дозировка», «Побочные эффекты», «Показания к применению», «Противопоказания», «Способ применения». «Срок годности» был выбран специалистами менее часто и был отнесен к категории информации промежуточной значимости, в то время как потребители чаще выбирали этот вид информации как важнейший. Для безрецептурных ЛС специалистами было выделено 6 из 9 видов важнейшей для потребителей информации («Дозировка», «Противопоказания», «Побочные эффекты», «Способ применения», «Показания к применению», «Цена»). «Срок годности» и «Производитель» выбирались специалистами наименее часто, «Аналоги на рынке» были выделены во 2-ю категорию важности.

Согласно модели разрывов А. Парасураманна, В.А. Зейтамль, Л.Л. Берри в качестве оказываемого сервиса возможно наличие 5 типов разрывов между ожиданиями потребителей от услуги и фактическим качеством предоставления услуги: разрыв между ожиданиями потребителей и восприятием ожиданий клиентов сотрудниками организации (разрыв 1-го типа); разрыв между восприятием руковод-

ством ожиданий потребителей и стандартов предоставления услуг (разрыв 2-го типа); разрыв между разработанными стандартами качества оказания услуг и фактическим предоставлением услуг (разрыв 3-го типа); разрыв между предоставляемыми услугами и внешними коммуникациями с клиентами (разрыв 4-го типа); разрыв между ожиданиями клиентов и восприятием услуги потребителями (разрыв 5-го типа). По результатам исследования для безрецептурных ЛС наблюдается разрыв 1-го типа в связи с тем, что было выявлено несовпадение представлений специалистов аптечных организаций с запросами потребителей для безрецептурных препаратов.

Заключение

Несмотря на наличие разрыва в представлениях сотрудников аптек о важнейшей

информации о безрецептурных ЛС для потребителей (66,6% верно выделенных видов информации), риск информационной безопасности пациентов остается минимальными в связи с тем, что вероятность приобретения просроченного ЛС очень мала, а достоверная информация о производителе доступна в системе «Честный знак». Для рецептурных ЛС представления специалистов о самой необходимой информации для потребителей гораздо точнее (85,7%), что вероятнее всего связано с более активным влиянием таких ЛС на организм пациентов и более пристальным вниманием специалистов к этой группе препаратов. Такая точность позволяет судить о том, что риск информационной безопасности потребителей при приобретении рецептурных ЛС минимален.

Сведения об авторах статьи:

Грибкова Елена Ивановна – к.фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы, доцент кафедры фармацевтической химии и организации фармацевтического дела факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова. Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. E-mail: lenaimk@yandex.ru.

Егоров Евгений Анатольевич – аспирант 1-го года обучения факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова. Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т., дом 27, корп. 1. E-mail: egoroveugenn@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фармацевтическая безопасность [Электронный ресурс] / Кононова С. В., Дадус Н. Н., Пономарева А.А. // Ремедиум Приволжье – 2018 – № 2 (162) – С. 4-5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmatsevticheskaya-bezopasnost> (Дата обращения 05.04.2024)
2. Указ Президента РФ от 05.12.2016 N 646 "Об утверждении Доктрины информационной безопасности Российской Федерации" [Электронный ресурс] URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_208191/ (Дата обращения 07.04.2024)
3. Чабан, Д.Н. Изучение исторических этапов становления процесса фармконсультирования на российском фармацевтическом рынке / Чабан Д.Н., Грибкова Е.И. // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции – 2021 – Т. 76 – С. 248-253.
4. Шкирандо, Ю.В. Оценка факторов валидности информирования при оказании фармацевтической помощи / Шкирандо, Ю.В., Е.И. Грибкова // Глобальные векторы развития фармацевтического образования, науки и практики в условиях непредсказуемой внешней среды и цифровизации. – М.: Изд-во: «РУДН», 2021. – С. 134-136
5. Ramezani Ghotbabadi. Service Quality Measurements: A Review / Ramezani Ghotbabadi, Ali & Feiz, Setareh & Baharun, Rohaizat.// International Journal of Academic Research in Business and Social Sciences. – 2015. – Vol. 5. doi: 10.6007/IJARBS/v5-i2/1484.

REFERENCES

1. Kononova S. V., Dadus N. N., Ponomareva A. A. Farmatsevticheskaya bezopasnost' (Pharmaceutical safety) [Electronic resource]. Remedium Privolzh'e. 2018;2(162):4-5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmatsevticheskaya-bezopasnost> (Accessed on 05.04.2024) (In Russ)
2. Ukaz Prezidenta RF ot 05.12.2016 N 646 "Ob utverzhdenii Doktriny informatsionnoi bezopasnosti Rossiiskoi Federatsii" (Decree of the President of the Russian Federation of 05.12.2016 N 646 "On approval of the Doctrine of Information Security of the Russian Federation") [Electronic resource] / URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_208191/ (Accessed on 07.04.2024) (In Russ)
3. Chaban D.N., Gribkova E.I. Izuchenie istoricheskikh etapov stanovleniya protsessa farmkonsul'tirovaniya na rossiiskom farmatsevticheskom rynke (Study of the historical stages of the formation of the process of pharmaceutical consulting in the Russian pharmaceutical market). Razrabotka, issledovanie i marketing novoi farmatsevticheskoi produktsii. 2021;76:248-253 (In Russ)
4. Shkirando Yu. V., Gribkova E. I. Otsenka faktorov validnosti informirovaniya pri okazanii farmatsevticheskoi pomoshchi. (Evaluation of factors of validity of information in the provision of pharmaceutical care). Global'nye vektory razvitiya farmatsevticheskogo obrazovaniya, nauki i praktiki v usloviyakh nepredskazuemoi vneshei sredy i tsifrovizatsii. Moskva. 2021:134-136 (In Russ)
5. Ramezani Ghotbabadi, Ali & Feiz, Setareh & Baharun, Rohaizat. Service Quality Measurements: A Review. International Journal of Academic Research in Business and Social Sciences. 2015;5. doi: 10.6007/IJARBS/v5-i2/1484. (In Engl)

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616-073.756.8

© М.Ш. Кашаев, Д.Э. Эмирова, 2024

М.Ш. Кашаев^{1,2}, Д.Э. Эмирова²

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕГЕНЕРАЦИЙ КСЕНОПРОТЕЗОВ ПРИ ОККЛЮЗИИ БЕДРЕННО-ПОДКОЛЕННОГО СЕГМЕНТА ¹ГБУЗ РБ «Клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Уфа ²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

С каждым годом растет количество реконструктивных операций бедренно-подколенного сегмента. Наиболее приемлемым материалом для шунта является аутовена. Однако при отсутствии пригодной аутовены используются синтетические протезы и ксенографты, что ведет к увеличению случаев дегенерации ксенопротезов. Дегенеративные изменения являются наиболее актуальной проблемой при использовании ксенографтов.

Цель исследования – проанализировать случаи дегенерации ксенопротезов.

Материал и методы. В статье представлены два случая хирургического лечения дегенерации ксенопротеза в отделении сосудистой хирургии ГБУЗ РБ КБСМП, г. Уфа.

Результаты. Оба клинических случая имели одну характерную закономерность – аневризматическая дегенерация протеза возникла под портняжной мышцей. Следует рассматривать другие варианты проведения ксенопротеза, например в межфасциальном пространстве между собственной фасцией портняжной мышцы и медиальной головкой четырехглавой мышцы бедра. Требуется регулярное наблюдение за пациентами после использования ксенографтов для своевременного выявления их дегенерации.

Ключевые слова: ксенопротез, «КемАнгиопротез», аневризматическая дегенерация ксенопротеза, бедренно-подколенное шунтирование.

M.Sh. Kashaev, D.E. Emirova

CLINICAL CASES OF SURGICAL TREATMENT OF XENOPROSTHESES DEGENERATIONS IN OCCLUSION OF THE FEMORAL-POPLITEAL SEGMENT

The number of reconstructive operations of the femoral-popliteal segment is growing every year; the most acceptable material for a shunt being autovein. However, in the absence of a suitable autovein, synthetic prostheses and xenografts are used, which leads to an increase in cases of degeneration of xenoprosthesis. Degenerative changes are the most pressing problem when using xenografts.

The aim of the study is to analyze cases of degeneration of xenoprosthesis.

Material and methods. The article presents two cases of surgical treatment of xenoprosthesis degeneration in the Department of Vascular Surgery of the Emergency Hospital, Ufa.

Results. Both clinical cases had one characteristic pattern – aneurysmal degeneration of the prosthesis occurred under the sartorius muscle. Other options for placement of the xenoprosthesis should be considered, for example, in the interfascial space between the sartorius fascia propria and the medial head of the muscle quadriceps femoris. Regular monitoring of patients after using xenografts is required for timely detection of their degeneration.

Key words: xenoprosthesis, “KemAngioprosthesis”, aneurysmal degeneration of the xenoprosthesis, femoral-popliteal bypass surgery.

Наиболее оптимальным кондуитом для инфраингивальных реконструкций считается аутовена. Однако в 30% случаев она признается нешунтабельной ввиду варикозной трансформации, недостаточного диаметра и длины или отсутствия аутовены после венэктомии, ранее проведенной операции коронарного или бедренно-подколенного шунтирования [1]. В таких случаях хирурги прибегают к использованию ксенопротезов или синтетических протезов. Среди прочего, при реконструкциях ниже щели коленного сустава отдают предпочтение ксенографтам, считая их наиболее физиологичными, что было подтверждено в Кокрейновском систематическом обзоре еще в 2010 г. [2]. Также ксенопротезы показывают неплохие результаты проходимости в послеоперационном периоде, превосходя синтетические протезы [3]. Однако и ксе-

нопротезы имеют свои недостатки в виде аневризматической дегенерации. Некоторые авторы отмечают развитие аневризм у 16,67% прооперированных больных, из них у 33,3% пациентов наблюдалось развитие аневризм шунта и у 66,7% – развитие анастомотических аневризм [4]. Причиной такой дегенерации является сам способ обработки внутригрудной артерии крупного рогатого скота формальдегидом, что разрушает дисульфатные связи и вызывает дегидратацию белковых структур. Однако такой способ необходим с целью удаления антигенного клеточного компонента, что сохраняет при этом соединительнотканый каркас [5].

В условиях отделения сосудистой хирургии ГБУЗ РБ КБСМП г. Уфы выявлено два случая дегенерации ксенопротеза в течение года.

Клинический случай № 1

Пациент Т. 64 года поступил в ГБУЗ РБ КБСМП г. Уфы 17.11.22 с жалобами на наличие пульсирующего образования в области верхней трети левого бедра.

Из анамнеза: пациент поступал экстренно в 02.02.22 с жалобами на резкие боли в левой нижней конечности, онемение, зябкость и резкое похолодание в ней, которые появились в ночь с 01.02.22 на 02.02.22. При поступлении ишемия расценивалась как острая 1Б степени. По данным мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным болюсным контрастированием (МСКТ-ангиографии) артерий нижних конечностей от 03.02.22 выявлены КТ-признаки окклюзии подколенной, передней, задней большеберцовой и малоберцовой артерий справа, а также нижней трети поверхностной бедренной и подколенной и верхней трети задней большеберцовой артерий слева с выраженной коллатеральной сетью. КТ-признаки: тромбированная аневризма нижней трети поверхностной бедренной артерии слева и аневризматическое расширение нижней трети поверхностной бедренной артерии справа. В течение первых суток признаки острой ишемии купировались, выставлен диагноз тромбированная аневризма подколенной артерии слева, хроническая артериальная недостаточность (ХАН) 3-й степени». 24.02.22 – выполнены аневризмэктомия с линейным протезированием, резекция аневризмы подколенной артерии слева, бедренно-подколенное протезирование ниже щели коленного сустава (НЦКС) ксенопротезом «КемАнгиопротез» (производство ЗАО «Неокор»).

При контрольном визите пациента через 9 месяцев после операции выявлено пульсирующее образование в средней трети левого бедра, по данным МСКТ-ангиографии от 11.11.2022 выявлена аневризматическая дегенерация ксенопротеза слева (рис. 1,2).



Рис. 1. МСКТ-ангиография до поступления, вид спереди



Рис. 2. МСКТ-ангиография до поступления, вид сзади

18.11.22 выполнена аневризмэктомия с линейным протезированием (резекция ксенопротеза) с репротезированием вязаным протезом 8 мм. В ходе операции выделен ксенопротез, в средней трети бедра – аневризматически расширен под портняжной мышцей в виде бус до 4 см в диаметре, продолжающихся до нижней трети бедра (рис. 3,4,5).

Послеоперационный период протекал без особенностей, пациент выписан на 4-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.



Рис. 3. Аневризматически дегенерированный ксенопротез. Портняжная мышца была расщеплена и сшита со стенкой протеза



Рис. 4. Просвет всего удаленного участка протеза



Рис. 5. Участок иссеченного дистального анастомоза бедренно-подколенного сустава

Гистологическое исследование удаленного ксенопротеза: в материале фрагменты стенки сосуда и прилежащих мягких тканей (мышечная, соединительная) с выраженными склеротическими изменениями, очаговыми лимфоцитарными инфильтратами, атрофией и изъязвлением интимы, участками атероматоза и наслоением тромботических и атероматозных масс в просвете. Гистологическая картина больше соответствует аневризме артерии.

Клинический случай №2

Пациент Г. 64 года поступил 11.01.23 с жалобами на пульсирующее образование в средней трети правого бедра размерами 6×10 см, перемежающуюся хромоту при ходьбе на 100 метров, тянущие боли в правой нижней конечности.

В анамнезе: левостороннее аортобедренное шунтирование в 2012 году, бедренно-подколенное шунтирование ксенопротезом («КемАнгиопротез») справа в 2015 году. По данным МСКТ-ангиографии от 11.01.2023 наблюдалась аневризматическая деформация бедренно-подколенного ксеношунта (рис 6,7).



Рис. 6. КТ-ангиография при поступлении, вид спереди



Рис. 7. КТ-ангиография при поступлении, вид сзади

Пациенту 16.01.23 выполнены аневризмэктомия с линейным протезированием, резекция ксенопротеза, репротезирование вязаным протезом 8 мм справа (рис. 11).

Во время выделения ксенопротеза портняжная мышца была также расщеплена, спаяна со стенкой ксенографта, наблюдалось множество аневризматических расширений от 1,5 до 3-4 см от дистального анастомоза до верхней трети бедра (рис. 8-10).



Рис. 8. Аневризматически дегенерированный ксенопротез, спаянный с портняжной мышцей



Рис. 9. Выделенный ксенопротез



Рис. 10. Удаленный ксенопротез вскрыт вдоль



Рис. 11. Участок аневризмы ксенопротеза репротезирован вязанным протезом 8 мм

Послеоперационный период протекал без особенностей, затянулся за счет длительного незначительного серозно-геморрагического отделяемого из раны вследствие выраженного спаечного перипроцесса в области аневризмы. Пациент выписан на 11-й день после оперативного лечения в удовлетворительном состоянии.

Гистологическое исследование удаленного ксенопротеза: в материале стенка сосуда утолщенная, атеросклеротические бляшки с крупным липидным ядром с кристаллами холестерина и пенными клетками, участки тромботических масс с явлениями организации, покрыты фиброзной покрывкой, лимфомакрофагальная инфильтрация. Гистологическая картина может соответствовать формирующейся аневризме артерии.

Обсуждение

По гистологическим заключениям не обнаружено признаков аутоиммунной реакции отторжения ксенопротеза, наблюдаются изменения, характерные течению процессов в собственной артерии (наличие интимы, атеросклеротических бляшек), что свидетельствует об отсутствии аутоиммунной дегенерации ксенопротеза. Оба клинических случая имели одну характерную закономерность – аневризматическая дегенерация протеза возникала под портняжной мышцей. Интраоперационно вы-

явлено разволокнение мышцы, и портняжная мышца окутывала протез с 3-х сторон, медиальная же сторона протеза была прочно спаяна с фасцией приводящих мышц бедра и медиального брюшка четырехглавой мышцы. Это наводит на мысль, что причинами дегенерации протеза послужили прочная фиксация одной стенки и постоянные движения вместе с сокращающейся мышцей вокруг противоположной стенки. Ввиду отсутствия коллагеновых волокон в протезе и нарастания рубцовой ткани вокруг образуется аневризма протеза.

Следует рассматривать другие варианты проведения ксенопротеза, например в межфасциальном пространстве между собственной фасцией портняжной мышцы и медиальной головкой четырехглавой мышцы бедра.

Заключение

Дегенеративные изменения являются наиболее актуальной проблемой при использовании ксенографтов. По данным некоторых авторов, дегенерации подвергаются от 5 до 21% всех имплантируемых ксенографтов. [6]. Некоторые авторы предлагают решение данной проблемы укреплением стенки (армированием) никелидом титана [5]. Однако это значительно повышает стоимость протеза и делает его менее доступным, в то время как количество реконструктивных операций бедренно-подколенного сегмента растет с каждым годом.

Необходимо вести общий учет всех имплантированных протезов, а также контроль и регулярное наблюдение за пациентами в раннем и отдаленном послеоперационными периодами для того, чтобы собрать достаточную базу данных, проследить закономерность и выявить причины дегенеративных изменений для получения возможности избежать данного осложнения.

Не следует расширять показания для применения ксенопротезов и использовать их только при отсутствии пригодной для шунта аутолены и высоком риске инфицирования при использовании синтетических шунтов.

Сведения об авторах статьи:

Кашаев Марат Шамилович – к.м.н., зав. отделением сосудистой хирургии ГБУЗ РБ КБСМП г. Уфы; доцент кафедры общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450107, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2. Тел./факс: 8(347)2460839. E-mail: mkashaev@gmail.com.

Эмирова Диана Эльдаровна – сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии ГБУЗ РБ КБСМП г. Уфы. Адрес: 450107, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2. Тел./факс: (347)2460839.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивченко, А.О. Сосудистые протезы, используемые при реконструктивных операциях на магистральных артериях нижних конечностей / А.О. Ивченко, А.Н. Шведов, О.А. Ивченко // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т.16, №1. – С. 132-139. doi:10.20538/1682-0363-2017-1-132-139.
2. Twine, C.P. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. / C.P. Twine, A.D. McLain // Cochrane Database Syst Rev. – 2010. – Vol. 5. – CD001487. doi: 10.1002/14651858.CD001487.pub2, 2010.

3. Кашаев, М.Ш. Сравнительная оценка результатов хирургического лечения пациентов с атеросклеротической окклюзией артерий бедренно-подколенного сегмента в раннем послеоперационном периоде / М.Ш. Кашаев, А.Р. Якупов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2018. – Том 13, №6 (78). – С. 69-72
4. Использование ксенопротезов, укрепленных конструкцией из никелида титана, в качестве кондуита при бедренно-подколенном шунтировании: рандомизированное контролируемое исследование / А.О. Ивченко [и др.] // Acta biomedica scientifica. – 2017. – Т. 2, №6. – С. 114-117.
5. Пальцев, М.А. Биология стволовых клеток и клеточные технологии / М.А. Пальцев – М.: Медицина, 2009. – 24 с.
6. Сравнительный анализ применения ксенопротезов и аутовеенозных шунтов при дистальных реконструкциях артерий нижних конечностей / И. Тищенко [и др.] // XXII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов 27-30 ноября 2016 г. [Электронный ресурс] URL: https://racvs.ru/events/archive/xxii_vserossiyskiy_sezd_serdechnososudistykh_khirurgov/sravnitelnyy_analiz_primeneniya_ksenoprotezov_i_autovenoznykh_shuntov_pri_distalnykh_rekonstruktsiya/ (дата обращения 24.12.2023)

REFERENCES

1. Ivchenko AO, Shvedov AN, Ivchenko OA. Vascular prostheses in reconstructive surgery on main arteries of lower limbs. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2017;16 (1):132-139. (in Russ) doi:10.20538/1682-0363-2017-1-132-139.
2. Twine C.P., McLain A.D. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2010 ;(5):CD001487. (in Engl) doi: 10.1002/14651858.CD001487.pub2, 2010.
3. Kashaev M.Sh., Yakupov A.R. Comparative assessment of the results of surgical treatment of patients with atherosclerotic arterial occlusion on the femoropopliteal segment in the early postoperative period. Bashkortostan Medical Journal. 2018; 13(6 (78)): P. 69-72. (in Russ)
4. Ivchenko A.O., Shvedov A.N., Ivchenko O.A., Savelyev I.O. Use of bioprosthesis with external support by knitted nitinol mesh as a conduit in infrainguinal bypass surgery: randomized controlled trial. Acta Biomedica Scientifica. 2017;2(6):114-117. (In Russ.) https://doi.org/10.12737/article_5a0a8a77c92410.82422845
5. Pal'tsev, M.A. Biologiya stvolovykh kletok i kletochnye tekhnologii (Stem cell biology and cell technologies). Moscow: Meditsina, 2009: 24.
6. Tishchenko I. [et al.] Sravnitel'nyi analiz primeneniya ksenoprotezov i autovenoznykh shuntov pri distal'nykh rekonstruktsiyakh arterii nizhnikh konechnostei (Comparative analysis of the use of xenoprostheses and autovenous shunts in distal reconstructions of the arteries of the lower extremities). XXII Vserossiisii s'ezd serdechno-sosudistykh khirurgov 27-30 november 2016 [Electronic resource] URL: https://racvs.ru/events/archive/xxii_vserossiyskiy_sezd_serdechnososudistykh_khirurgov/sravnitelnyy_analiz_primeneniya_ksenoprotezov_i_autovenoznykh_shuntov_pri_distalnykh_rekonstruktsiya/ (access ate 24.12.2023)

УДК 617.713-089.843

© Р.З. Кадыров, Г.И. Гарипова, 2024

Р.З. Кадыров, Г.И. Гарипова
**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВ РОГОВИЦЫ И ИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
 С ПРИМЕНЕНИЕМ ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
 (ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ СООБЩЕНИЕ)**

*Всероссийский центр глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО «Башкирский
 государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа*

Цель исследования: оценить эффективность нового хирургического метода лечения язв роговицы.

Материал и методы. Всем пациентам проводилось оперативное лечение - послойная кератопластика и пластика роговицы аутоконъюнктивальным лоскутом с применением аллотрансплантатов для хирургии «Аллоплант». В исследуемую группу вошли 11 пациентов (5 мужчин, 6 женщин) в возрасте от 17 до 80 лет с осложненными или неосложненными язвами роговицы.

Результаты. После проведения операции в 91 % случаев удалось купировать воспалительный процесс (в одном случае наблюдался рецидив язвенного процесса). Повышение остроты зрения в отдаленном послеоперационном периоде было в 63 % случаев.

Заключение. Послойная кератопластика аллотрансплантатом с пластикой аутоконъюнктивальным лоскутом может быть успешно применена для лечения язв роговицы, в том числе и осложненных. Используемые трансплантаты не требуют особых условий их хранения и могут быть доступны для использования в экстренных ситуациях.

Ключевые слова: язва роговицы, послойная лечебная кератопластика, аллотрансплантаты для хирургии «Аллоплант».

R.Z. Kadyrov, G.I. Garipova
**SURGICAL TREATMENT OF CORNEAL ULCERS
 AND THEIR COMPLICATIONS USING TRANSPLANTATION TECHNOLOGIES**

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of a new surgical method for the treatment of corneal ulcers.

Material and methods. All patients underwent surgical treatment, namely lamellar keratoplasty and corneal grafting with an autoconjunctival flap using the allografts for Alloplant surgery. The group under study included 11 patients (5 males and 6 females) with the age ranging from 17 to 80, with complicated and uncomplicated corneal ulcers.

Results. With the operations performed, we have managed to stop the inflammatory process in the 91% of the cases (a recurrence of the ulcerative process was observed only in one case). The increase in visual acuity in the long-term postoperative period was in 63% of cases.

Conclusion. Lamellar keratoplasty with an allograft followed by the autoconjunctival flap plasty can be successfully used to treat corneal ulcers including the complicated ones. The grafts used do not require special storage conditions are available for use in emergency.

Key words: corneal ulcer, lamellar therapeutic keratoplasty, allografts for alloplant surgery.

Язвы роговицы относятся к одним из самых сложных офтальмологических заболеваний. Они трудно поддаются медикаментозной терапии. Наличие роговичного синдрома,

сопровожающего язву роговицы (инъецированность глазного яблока, светобоязнь, слезотечение, блефароспазм), снижает остроту зрения, болевой синдром влияет на качество

жизни пациента. Осложнения данной патологии в виде десцеметоцеле и перфорации роговицы могут привести к распространению инфекционного процесса с развитием эндофтальмита или панофтальмита с полной анатомической гибелью органа зрения в 8-9% случаев. Инвалидизация по зрению составляет 25% всех исходов язв роговицы, 17% из них заканчиваются энуклеацией в связи с неэффективностью лечения [1]. При инфекционных кератитах полная слепота может наступить в 25% случаев, частота энуклеации достигает 23,7% [2].

Интенсивная длительная консервативная терапия, направленная на купирование воспаления и предотвращение развития осложнений, довольно часто не дает положительных результатов при лечении язв роговицы, или эффект носит временный характер. Известно, что при бактериальных язвах у возбудителей часто отмечается полирезистентность к антибиотикам: пенициллинам в 42,8%, к гентамицину в 27,3%, макролидам в 27,3%, тетрациклином в 19,5% случаев [3].

Наиболее эффективным методом лечения язв роговицы является хирургическое лечение. В конце XIX века Герман Кунт первым разработал метод покрытия язвы роговицы аутоконъюнктивальным лоскутом на ножке [4]. С начала 2000-х годов развиваются методы хирургического лечения язв с применением различных трансплантационных материалов, в том числе донорской роговицы [5]. Наиболее широко распространены методы лечения с применением амниотической мембраны [6]. Каспаровой Е.А. с соавт. (2017г.) предложен метод послойной кератопластики лоскутом конъюнктивы в сочетании с формированием зрачка в виде замочной скважины при лечении нейротрофического кератита в сочетании с паралитическим лагофтальмом [7]. При этом же заболевании известен способ лечения при помощи послойной или сквозной кератопластик с инстилляциями аутологичной сыворотки [8]. Авторами публикаций описан метод лечения при помощи трансэпителиального кросслинкинга роговичного коллагена с использованием стерильного раствора 0,1% рибофлавина с декстраном и изотоническим раствором "Декстралинк" [9, 10]. Также существуют комбинированные методы лечения язв роговицы, которые сочетают в себе применение различных видов кератопластик и воздействие ультрафиолетового кросслинкинга [11]. Для реабилитации пациентов после комплексного консервативного или хирургического лечения применяют физиотерапевтиче-

ские методы, в том числе преформированные физические факторы [1].

Несмотря на такое разнообразие предлагаемых методов лечения, широкого распространения они не получили. Применение донорской роговицы затруднено в связи с нормативно-правовыми аспектами. В связи с этим мы начали разработку нового хирургического метода лечения, который бы позволил купировать воспалительный процесс и имел наименьшее количество рецидивов заболевания в послеоперационном периоде.

Цель исследования — предварительно оценить эффективность нового метода лечения язв роговицы и их осложнений с применением аллотрансплантата из аутоконъюнктивы.

Материал и методы

В качестве трансплантационного материала был использован аллотрансплантат в хирургии «Аллоплант» для послойной кератопластики (Регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 29.12.2021 г. №ФСР 2011/12012). Трансплантат служил в качестве коллагенового каркаса для замещения утраченных тканей стромы роговицы. Данный трансплантат имеет регенеративный потенциал при лечении воспалительных и дистрофических заболеваний роговицы, он применяется особенно в экстренных ситуациях, так как не требует особых условий хранения. Выпускается данный трансплантат во флаконах, срок хранения составляет 5 лет при комнатной температуре.

Нами был предложен новый метод лечения с использованием аллотрансплантата в хирургии «Аллоплант» для послойной кератопластики с последующим покрытием трансплантата аутоконъюнктивальным лоскутом (Патент на изобретение № 2813070) [12]. Мы производили некрэктомию в зоне язвы с иссечением участков роговицы в пределах 2 мм здоровых тканей на глубину до 2/3 толщины роговицы. Воспринимающее ложе роговицы обрабатывали 3% раствором йода и укладывали трансплантат для послойной кератопластики толщиной 100, 150 или 200 мкм (в зависимости от глубины дефекта), который предварительно моделировали по форме образовавшегося дефекта с последующей фиксацией. Выкраивали аутоконъюнктивальный лоскут на «ножке» с верхнего или нижнего свода с сохранением питающих кровеносных сосудов. Для послойной кератопластики аутоконъюнктивальным лоскутом укрывали трансплантат таким образом, чтобы он оказался между роговицей и аутоконъюнктивальным лоскутом и был защищен от агрес-

сивного воздействия ферментов слезы, это способствовало более длительному и оптимальному процессу замещения [13].

Для предварительной оценки эффективности операций были отобраны два параметра, по которым был получен объем данных, достаточный для использования методов попарного (последовательного) сравнения – оценка состояния остроты зрения и суммы баллов по разработанной нами таблице оценки объективных и субъективных симптомов. При исследовании остроты зрения использовался комплекс аппаратно-программный ВИЗИОН (производитель ООО «Исток Аудио лабс») (см. таблицу).

Статистическая оценка пред- и послеоперационных различий осуществлялась с помощью рангового критерия Уилкоксона для сопряженных выборок.

Таблица

Примерный вариант таблицы оценки степени выраженности симптомов для наблюдения за пациентом

Симптом	Не беспокоит (никогда) 0 баллов	Умеренно беспокоит (иногда) 1 балл	Значительно беспокоит (постоянно) 2 балла
Слезотечение	-	1	-
Светобоязнь	-	1	-
Инъецированность глазного яблока и гиперемия конъюнктивы	-	-	2
Боль в глазу	-	-	2

Состояние зрения в виду его чрезвычайного межиндивидуального разброса (от низшего уровня светоощущений до предметного и даже субнормального) оценивалось по специальной ранговой шкале. Уровень «остаточного» зрения по Федорову - от 0,01 до 0,09 по таблице соответствовал рангу 9-го до 17-го. Уровень «ослабленного» зрения (от 0,1 до 0,4) рангом с 18-го по 21-й, уровень «субнормального» зрения (от 0,5 до 0,8) рангом с 22-го по 25-й, а уровень «нормального» зрения (0,9–1,0) соответствовал рангу 26 и 27 [14].

Результаты и обсуждение

Нами были проанализированы результаты лечения 11 пациентов. Из них 5 мужчин, 6 женщин в возрасте от 17 до 80 лет. Распределение по диагнозам было следующим: краевые язвы роговицы 8 пациентов, центральные язвы роговицы 3 пациента. В 5 случаях наблюдались осложнения в виде перфорации у 3 пациентов, десцеметоцеле наблюдали у 2 больных.

Анализ данных показал, что радикальные и значимые изменения произошли в оценке неблагоприятных симптомов ($Z=3,06$, $p<0,003$). Максимально неблагоприятная сумма баллов составила 8, нормальному состоянию соответствовал суммарный балл 0 (рис. 1).

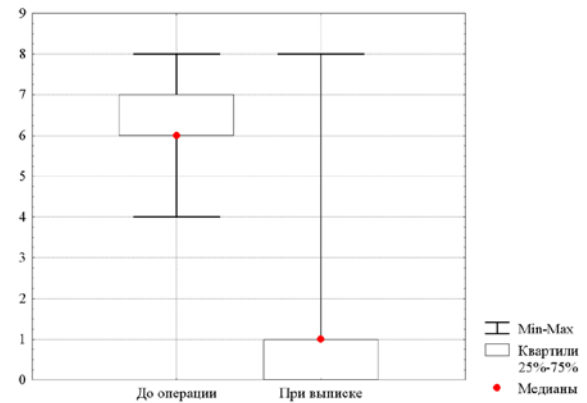


Рис. 1. Уровни суммарных оценок по шкале неблагоприятных симптомов до операции и при выписке

Как видно на рис. 1, до операции суммарный балл по данной шкале варьировал от 4 до 8, т.е. у всех пациентов имели место в той или иной степени неблагоприятные симптомы. При выписке медианное значение суммарного балла составляло всего 1 балл, 75% от 1 до 0, а в 25% случаев имели место нулевые суммы. Максимальный суммарный балл 8 имел место лишь у одного пациента, у которого зрение осталось на уровне счета пальцев у лица, причем у него же максимальный суммарный балл 8 был и до операции. В этом случае наблюдался рецидив заболевания, что привело к развитию субатрофии глазного яблока.

Различия в уровне остроты зрения по 11 парным пред- и послеоперационным значениям оказались значимыми – $Z=2,2$, $p<0,05$ (рис. 2). Предметное зрение начиналось с 10 баллов (0,01 по таблице Сивцева).

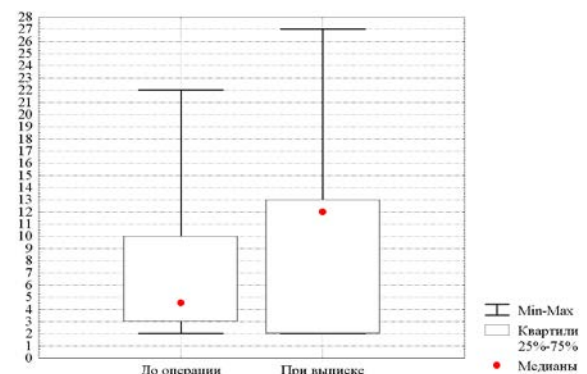


Рис. 2. Уровни зрения до операции и при выписке

Как видно на рис. 2, до операции уровень зрения варьировал от 2 баллов (неправильная светопроекция) до 22 баллов (0,5 по таблице Сивцева). Медиана составила 4,5 балла (т.е. между движением рук у лица и счетом пальцев у лица), а 75% значений находились в области до 10 баллов, т.е. до 0,02 и менее, а 50 % в области «светоощущений».

При выписке максимальное значение уровня зрения составило 27 баллов или 1,0 по

таблице, а медиана повысилась до 11 баллов, то есть 50% значений находились в области предметного зрения – от 0,03 до 1,0 по таблице. Важно отметить, что в 4 случаях из 11 зрение изменилось радикально от уровня светощущений до предметного зрения на уровне 0,05-0,06 по таблице Сивцева, а в двух случаях стало корригируемым с 0,05 до 0,2 и 0,4.

В послеоперационном периоде по мере истончения аутоконъюнктивального лоскута появлялась возможность контролировать визуально процесс замещения трансплантата и регенерацию роговицы. Кроме того, в случае сокращения или дислокации аутоконъюнктивального лоскута оголялась не язвенная по-

верхность, а трансплантат для послойной кератопластики, который эпителизировался и постепенно замещался роговичной тканью [15].

Заключение

Длительный срок хранения при комнатной температуре дает возможность использовать данный трансплантат для лечения urgentных пациентов вне зависимости от наличия донорской роговицы. В анализируемой группе удалось купировать воспалительный процесс и сохранить глаз как орган у 13 пациентов. Произошла полная эпителизация роговицы, купирование роговичного и болевого синдрома, а также повышение остроты зрения у 63 % пациентов.

Сведения об авторах статьи:

Кадыров Радик Завилович – д.м.н., зам. директора по лечебной работе ВЦГПХ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1. E-mail: radkad@yandex.ru.
Гарипова Гузель Ильясовна – врач-офтальмолог ВЦГПХ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1. E-mail: guzelka-garipova@rambler.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соловьев, Я.А. Эффективность применения преформированных физических факторов в медицинской реабилитации пациентов с язвой роговицы: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 2021. – 24 с.
2. Шиловских, О.В. Грибковый кератит. Ч.1. Этиоморфология, исторические аспекты, эпидемиология, факторы риска, патогенез и клинические особенности / О.В. Шиловских, В.О. Пономарев, В.Л. Тимофеев // Офтальмология. – 2023. – Т.20, №3. – С. 423-430.
3. Тактика ведения пациентов с бактериальными язвами роговицы в условиях многопрофильного стационара (серия клинических случаев) / Г.Ш. Аржиматова [и др.] // Офтальмология. – 2023. – Т.20, №3. – С. 572-579.
4. Kuhnt, H. Ueber die Verwerbarkeit der Bindehaut in der praktischen operative / H. Kuhnt. – Augeneheilkunde Wiesbaden, 1898. – 149 p.
5. Степанов, В.К. Особенности техники выполнения лечебной пересадки роговицы при гнойных кератитах / В.К. Степанов // Вестник ОГУ. – 2004. – №12. – С. 107-110.
6. Chan, E. "Swiss roll" amniotic membrane technique for the management of corneal perforations / E. Chan, A.N. Shah, D.P.S. O'Brart // Cornea. – 2011. – Vol. 30. – P. 838-841.
7. Лечебная кератопластика при гнойных язвах роговицы, развившихся на фоне нейротрофического кератита и паралитического лагофтальма / Евг. А. Каспарова [и др.] // Вестник офтальмологии. Научно-практический журнал. – 2017. – Т. 133, №5. – С. 32-37.
8. Способ лечения гнойной язвы роговицы, развившейся на глазах с нейротрофическим кератитом и лагофтальмом / Е. А. Каспарова [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2019. – №5. – С. 220-225.
9. Кросс-линкинг роговичного коллагена в лечении трофических и бактериальных язв роговицы / В.В. Нероев [и др.] // Российский медицинский журнал. 2013. - №2. – С. 25-27.
10. Каспарова, Евг. А. Кросслинкинг роговичного коллагена в лечении инфекционных кератитов и гнойных язв роговицы / Евг. А. Каспарова, Бю Ян, О.И. Собкова // Вестник офтальмологии. – 2017. – №6. – С. 113-118.
11. Хазамова, А.И. Дифференцированный подход к хирургическому лечению язв роговицы: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 2018. – 26 с.
12. Способ хирургического лечения краевых язв роговицы, в том числе осложненных десцеметоцеле или перфорацией роговицы: пат. № 2813070 Росс. Федерация; заявл. 25.04.2023; опубл. 6.02.2024. Бюл. № 4. 9 с.
13. Кадыров Р.З. Экспериментально-морфологические и клинические аспекты создания гетеротопического аллогенного трансплантата для послойной кератопластики: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – СПб, 2014. – 45 с.
14. Федоров, С.Н. Глазные болезни / С.Н. Федоров, Н.С. Ярцева, А.О. Исламкулов. – М.: Издательский центр «Федоров», 2000. – 388 с.
15. Кадыров, Р.З. Наш опыт применения биоматериала Аллоплант для послойной кератопластики / Р. З. Кадыров // Вестник офтальмологии – 2011. – Т. 127, №1. - С.32-36.

REFERENCES

1. Solov'ev, Ja.A. Jeffektivnost' primeneniya preformirovannyh fizicheskikh faktorov v medicinskoj rehabilitacii pacientov s jazvoj rogovicy (The effectiveness of the use of preformed physical factors in the medical rehabilitation of patients with corneal ulcer): avtoref. diss. ... k-ta med. nauk. Moskva, 2021:24. (in Russ.).
2. Shilovskikh, O.V., Ponomarev V.O., Timofeev V.L. Fungal keratitis. Part 1. Etiomorphology, historical aspects, epidemiology, risk factors, pathogenesis and clinical features. Ophthalmology.2023;20(3):423-430. (in Russ.).
3. Arzhimatova G.Sh. [et al.] Tactics of management of patients with bacterial corneal ulcers in a multidisciplinary hospital (a series of clinical cases). Ophthalmology. 2023;20(3):572-579. (in Russ.).
4. Kuhnt H. Ueber die Verwerbarkeit der Bindehaut in der praktischen operative. Augeneheilkunde Wiesbaden, 1898:149. (in Germany)
5. Stepanov V.K. Osobennosti tehniki vypolneniya lechebnoj peresadki rogovicy pri gnojnyh keratitah (Features of the technique of performing therapeutic corneal transplantation in purulent keratitis). Vestnik OGU. 2004; Dekabr':107-110 (in Russ.).
6. Chan E., A.N. Shah, D.P.S. O'Brart "Swiss roll" amniotic membrane technique for the management of corneal perforations. Cornea. 2011;30:838-841. (in Engl)
7. Kasparova EvgA, Sobkova OI, Kasparova EA, Fedorov AA, Kasparov AA. Surgical treatment of purulent corneal ulcers in eyes with neurotrophic keratitis and paralytic lagophthalmos. Russian Annals of Ophthalmology. 2017;133(5):32-37. (In Russ.)
8. Kasparova EvgA, Kasparov AA, Sobkova OI, Kasparova EA, Rozinova VN. A method of treating purulent corneal ulcer in the eyes with neuroparalytical keratitis and lagophthalmos. Russian Annals of Ophthalmology. 2019;135(5):220-225. (In Russ.)
9. Neroyev V.V. [et al.] Cross-linking of corneal collagen in the treatment of trophic and bacterial corneal ulcers. Russian Medical Journal. 2013;2:25-27 (in Russ.).

10. Kasparova Evg.A, Yang Biao, Sobkova O.I. Corneal collagen cross-linking in the treatment of infectious keratitis and corneal ulcers. Russian Annals of Ophthalmology. 2017;133(6):113-119. (In Russ.)
11. Hazamova, A.I. Differencirovannyj podhod k hirurgicheskomu lecheniju jazv rogovicy (Differentiated approach to surgical treatment of corneal ulcers): avtoref. diss. ... k-ta med. nauk. Moskva, 2018:26. (in Russ.)
12. Sposob hirurgicheskogo lechenija kraevyh jazv rogovicy, v tom chisle oslozhnennyh descemetocele ili perforaciej rogovicy (Method of surgical treatment of marginal corneal ulcers, including those complicated by descemetocele or corneal perforation): pat. № 2813070 Ross. Federacija; zajavl. 25.04.2023; opubl. 6.02.2024. Vjul. № 4:9. (in Russ.)
13. Kadyrov R.Z. Jeksperimental'no-morfologicheskie i klinicheskie aspekty sozdaniya geterotopicheskogo allogennogo transplantata dlja poslojnoj keratoplastiki (Experimental morphological and clinical aspects of the creation of a heterotopic allogeneic graft for layered keratoplasty): avtoref. diss. ... d-ra med. nauk. Sankt-Peterburg, 2014:45. (in Russ.)
14. Fedorov, S.N., Yartseva N.S., Islamkulov A.O. Glaznye bolezni (Eye diseases). Moskva: Izdatel'skij centr «Fedorov», 2000:388. (in Russ.)
15. Kadyrov R.Z. Our experience of using Alloplant biomaterial for layered keratoplasty. Russian Annals of Ophthalmology. 2011;127(1):32-36 (in Russ.)

УДК 616.831-002

© Коллектив авторов, 2024

М.А. Кутлубаев¹, А.Р. Исанбаева¹, О.В. Лютов¹,
Т.Р. Галиуллин², А.Ш. Яппарова², М. Анант¹, С.Н. Иллариошкин³
**АУТОИММУННЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ,
АССОЦИИРОВАННЫЙ С АНТИ-LGI1-АНТИТЕЛАМИ
(КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И КРАТКИЙ ОБЗОР)**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ РБ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», г. Уфа

³ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва

Аутоиммунный энцефалит, ассоциированный с анти-LGI1-антителами (LGI1-AЭ) представляет собой редкую форму лимбического энцефалита, который характеризуется когнитивными нарушениями, в основном мнестическим дефицитом, психическими расстройствами, фациобрехиальными дистоническими пароксизмами, иногда билатеральными тонико-клоническими эпилептическими приступами и гипонатриемией. Своевременная диагностика и иммуносупрессивное лечение позволяют добиться хороших результатов.

Цель. Представить типичный случай LGI1-AЭ у женщины 45 лет и краткий обзор литературы по данному заболеванию.

Материал и методы. В описании клинического случая приведены общепринятые методы диагностики данного заболевания: клиническое обследование, включая нейропсихологическое тестирование, лабораторные исследования крови и ликвора, магнитно-резонансная томография головного мозга, электроэнцефалография.

Результаты. После проведения курса плазмафереза, пульс-терапии метилпреднизолоном и противосудорожного лечения пациентка была выписана с улучшением в виде отсутствия эпилептических приступов и незначительным улучшением памяти на текущие события.

Выводы. LGI1-AЭ встречается нечасто, что снижает вероятность ранней диагностики данного заболевания. При своевременном начале лечения прогноз благоприятный.

Ключевые слова: аутоиммунный энцефалит, эпилепсия, память, когнитивные нарушения, лимбический энцефалит.

M.A. Kutlubayev, A.R. Isanbaeva, O.V. Lyutov,
T.R. Galiullin, A.Sh. Yapparova, M. Anant, S.N. Illarioshkin
**ANTI-LGI1-ANTIBODY AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS
(CASE REPORT AND BRIEF REVIEW)**

Anti-LGI1-Antibody Autoimmune Encephalitis (LGI1-AE) represents one of the rare forms of limbic encephalitis, which is characterized by cognitive decline (mostly mnemonic), mental problems, faciobrachial dystonic paroxysms, sometimes bilateral tonic-clonic paroxysms and hyponatremia. Timely diagnosis and immunosuppressive treatment can achieve good results.

Objective. To present a typical case of LGI1-AE in a 45-year-old woman and brief review of the literature on this disease.

Material and methods. The clinical case description contains generally accepted methods for diagnosing this disease: clinical examination, including neuropsychological evaluation, laboratory tests (blood cerebrospinal fluid), magnetic resonance imaging of the brain, electroencephalography.

Results. After a course of plasmapheresis, methylprednisolone pulse therapy and anticonvulsant treatment, the patient was discharged with improvement in the form of the absence of epileptic seizures and a slight improvement in memory for current events.

Conclusions. LGI1-AE is uncommon, and the likelihood of timely diagnosis of this disease is low. With timely treatment, the prognosis is favorable.

Key words: autoimmune encephalitis, epilepsy, memory, cognitive decline, limbic encephalitis.

Аутоиммунные энцефалиты (АЭ) известны с 1960-х годов, но долгое время считались лишь редким проявлением паранеопластического процесса – результата перекрестной реакции антигенов злокачественного новообразования (ЗНО) и нервной ткани. Иссле-

дования последних десятилетий показали, что АЭ могут развиваться и в отсутствие ЗНО, а их частота относительно высока и составляет от 0,7 до 12,6 случая на 100000 населения [1].

Предложено несколько классификаций АЭ. В зависимости от области поражения

центральной нервной системы выделяют: лимбический, корково-подкорковый, стриарный, дизэнцефалический, стволовой, церебеллярный АЭ, а также аутоиммунный энцефаломиелит и менингоэнцефалит. По этиологии АЭ могут быть идиопатическими, паранеопластическими, постинфекционными и ятрогенными (индуцированными приемом некоторых иммуностимулирующих лекарственных средств). Аутоантитела (АТ), приводящие к АЭ, подразделяют на АТ к внутриклеточным антигенам и к внеклеточным антигенам с высокой/низкой клинической значимостью. В некоторых случаях аутоантитела выделить не удается [2,3].

Диагностика АЭ подразумевает выявление характерной клинической картины и подтверждение диагноза лабораторными и инструментальными методами. В лечении АЭ используются различные иммуносупрессивные средства. Своевременно начатое лечение позволяет избежать тяжелых последствий болезни [3,4,5]. Клинические проявления АЭ могут маскироваться под различные формы эпилепсии, инфекционные и токсико-дисметаболические поражения головного мозга, эндогенные психические расстройства [6,7].

В данной статье приводится клиническое наблюдение аутоиммунного энцефалита, ассоциированного с анти-LGI1-антителами (leucine-rich glioma-inactivated antibody (англ) – богатый лейцином инактивируемый глиомой протеин – 1) (LGI1-АЭ) и краткий обзор литературы по данному заболеванию.

Клиническое наблюдение

Пациентка М. 45 лет имеет высшее техническое образование, работает менеджером. Хронические болезни отрицает.

Заболела остро, когда возник фокальный приступ клонических судорог в правых конечностях. За несколько месяцев до этого начала отмечать повышенную тревожность и небольшую забывчивость. Была осмотрена неврологом и направлена на плановое стационарное лечение. В течение одной недели получала лечение в дневном стационаре Центральной районной больницы (ЦРБ) с диагнозом расстройство вегетативной нервной системы. Проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, в результате которой выявлены косвенные признаки интракраниальной гипертензии. По результатам электроэнцефалографии (ЭЭГ) обнаружены умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга в виде дезорганизации корковых ритмов, низкого индекса основного ритма. Эпилептиформная активность не выявлена.

Через 2 недели развился фокальный эпилептический приступ в правых конечностях с эволюцией в билатеральный тонико-клонический. Пациентка была экстренно госпитализирована в реанимационное отделение ЦРБ в тяжелом состоянии. При поступлении приступы повторились дважды за 30 минут, назначены антиэпилептические препараты (АЭП) – карбамазепин 200 мг и вальпроевая кислота 1000 мг в сутки. Через трое суток после стабилизации состояния переведена в неврологическое отделение. Находилась на стационарном лечении в течение недели, во время госпитализации сохранялись фокальные моторные пароксизмы. При выписке был установлен диагноз вероятно симптоматическая эпилепсия с фокальными, вторично-генерализованными приступами, дебют. Не исключаются диссоциативные конвульсии.

С целью уточнения диагноза и динамической коррекции лечения пациентка была направлена к неврологу в поликлинике г. Уфы. В неврологическом статусе выявлена дизартрия. По Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) – 13 баллов по подшкале тревоги, что свидетельствовало о ее клинически выраженном уровне. Доза антиэпилептических препаратов была увеличена, к лечению добавлен гидроксизин 25 мг по ½ таб. 3 раза в день с целью купирования тревожности, прием последнего эффекта не дал. Проведен ЭЭГ-мониторинг, данные которого указали на негрубые изменения биопотенциалов в виде гиперсинхронизации и ирритации корковой ритмики без очаговых указаний и признаков межполушарной асимметрии ритмов и дисфункцию срединных структур мозга гипоталамического уровня со снижением порога судорожной готовности мозга. Диагноз был скорректирован 24.08.2023 г.: пароксизмальные нарушения сознания. Пароксизмальные моторные эпизоды (конверсионное расстройство, гиперкинез, фокальный приступ?).

Через 8 дней, со слов сына у пациентки появились зрительные и слуховые галлюцинации (кого-то видит, слышит чьи-то голоса, кажется, что подруги хотят украсть ее вещи). Экстренно госпитализирована в неврологическое отделение городской больницы г. Уфы, где моторные пароксизмы продолжались. По данным лабораторных и инструментальных исследований был выявлен ряд изменений. В общем анализе ликвора цереброспинальная жидкость была прозрачной, бесцветной, уровень рН – 8,0, удельный вес – 1020, уровень глюкозы – 4,1 ммоль/л, белок – 0,4%; в осадке измененные эритроциты 1-0-0, неизмененные

эритроциты 1-0-0, цитоз 2/3. Исследование крови на антинейрональные антитела выявило присутствие IgG к рецепторам нейронов типа LIG-1 (leucine-rich glioma-inactivated protein 1 – богатый лейцином инактивируемый глиомой протеин 1) 1:32 (в норме – отсутствуют). В биохимическом анализе отмечалась тенденция к снижению уровня натрия 132 ммоль/л (референсные значения – 132-145 ммоль/л). По результатам МРТ головного мозга выявлена зона гиподенсивной плотности в парагипокампальной области справа, с нечеткими контурами, размером до 36×26мм, соответствующая ишемии/лейкоэнцефалиту (рис. 1). По данным ЭЭГ – умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга с локальным преобладанием патологической активности в виде всплеск бета-волн, острых волн в лобной области справа, признаки дисфункции неспецифических срединных образований и медиобазальных структур мозга со снижением порога судорожной готовности.

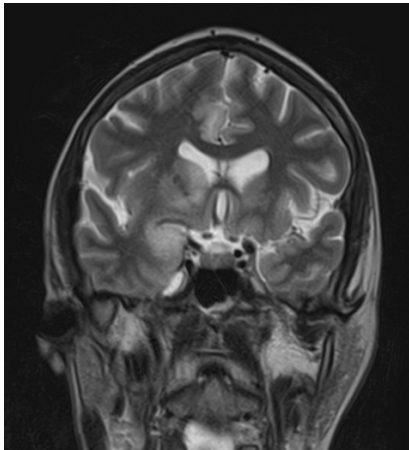


Рис. 1. МРТ головного мозга от 20.09.2023 г. Режим FLAIR. Зона гиподенсивной плотности в парагипокампальной области справа с нечеткими контурами размером до 36×26 мм

Пациентке проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1000 мг 7 дней, далее преднизолон 80 мг/сут с постепенной отменой в течение 2-х недель, диакарб 250 мг, продолжена противосудорожная терапия. После проведенной терапии состояние улучшилось, разрешились психотические нарушения, нормализовался уровень натрия в крови. После выписки из стационара 5 октября в амбулаторных условиях консультирована онкологом – неопластический процесс исключен.

Через месяц у пациентки произошла серия билатеральных тонико-клонических эпилептических приступов, она экстренно госпитализирована в неврологическое отделение ЦРБ. На фоне усиления противосудорожной терапии состояние стабилизировалось.

Для уточнения диагноза и проведения патогенетического лечения пациентка госпитализирована в неврологическое отделение РКБ им. Г.Г. Куватова. При поступлении предъявляла жалобы на ухудшение памяти на текущие события, была дезориентирована во времени, пространстве и частично в собственной личности, историю заболевания рассказать не могла. Жалобы на нарушение качества сна не были предъявлены пациенткой и сопровождающей ее матерью. В неврологическом статусе отмечался хореиформный гиперкинез в правых конечностях незначительной выраженности. Результаты нейропсихологического тестирования показали снижение мнестических функций, в том числе неустойчивое сокращение объема кратковременного и долговременного удержания памяти от умеренной до выраженной степени. Помимо этого, выявлены: клинически выраженная тревога (по шкале HADS 16 баллов), эмоциональная лабильность и субклинически выраженные истощаемость внимания и инертность мышления.

В результатах лабораторного обследования выявлены признаки манифестного железодефицита (сывороточное железо 4,11 мкмоль/л, ферритин 15,6 мкг/л, насыщение трансферрина железом 65,02 мкмоль/л), а также нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза до 7,2 ммоль/л, гликированный гемоглобин 6,4%). ЭЭГ-мониторинг от 3 ноября не выявил существенных изменений по сравнению с исследованием от 1 сентября, результат МРТ головного мозга с контрастированием (рис. 2) выявил поражение обоих гиппокампов с нарастанием атрофии.

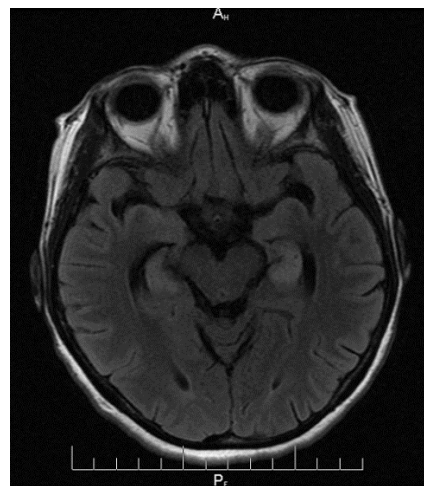


Рис. 2. МРТ головного мозга от 02.11.2023 г. Режим T2 FLAIR. В проекции обоих гиппокампов визуализируется патологический MR-сигнал с нарастанием атрофии

На основании клинико-анамнестических данных был установлен диагноз: аутоиммунный энцефалит, ассоциированный

с анти-LGI1-антителами с грубыми когнитивными нарушениями амнестического типа, гиперкинетическим синдромом по типу умеренной гемихореи справа, эпилептическим синдромом, с выраженной социально-бытовой дезадаптацией. Проведенное лечение включало курс плазмафереза, возобновлен прием преднизолона, продолжено противосудорожное лечение. Пациентка была выписана с улучшением в виде отсутствия эпилептических приступов и незначительным улучшением памяти на текущие события. Рекомендовано продолжение приема АЭП и преднизолона с отменой по ½ таб. в неделю.

Обсуждение

LGI1- АЭ представляет собой одну из редких форм лимбического энцефалита, который характеризуется когнитивными нарушениями, в основном мнестическим дефицитом, faciobrachialными дистоническими пароксизмами, иногда билатеральными тонико-клоническими эпилептическими приступами и гипонатриемией [8-10].

Белок LGI-1 – это гликопротеин центральной нервной системы (ЦНС), который секретируется нейронами в основном гиппокампальной области и модулирует синаптическую передачу, влияя на пресинаптические и постсинаптические структуры и связывая калиевый канал Kv1.1 и глутаматный рецептор α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) через комплекс протеинов ADAM 22/23. Функционально его эффектом является обеспечение прочности связей в глутаматергических синапсах, а также контроль межклеточных взаимодействий с олигодендроцитами. Нарушение регуляции экспрессии этого протеина вследствие аутоиммунного повреждения LGI-1 приводит к развитию клинических проявлений [10-12].

Для LGI1-АЭ в первую очередь характерны когнитивные нарушения, они наблюдаются у 85% пациентов и представлены в основном нарушениями эпизодической памяти, реже встречаются зрительно-пространственные и регуляторные нарушения, а также расстройства ориентировки и экспрессивной речи. В единичных случаях описаны снижение внимания, дискалькулия и нарушение понимания речи. На втором месте по частоте клинических проявлений стоят психические расстройства. Они включают в себя эмоционально-волевые нарушения, психомоторное возбуждение, апатию, бредово-галлюцина-торный синдром, тревожно-депрессивные расстройства, расторможенность. Изредка отмечаются изменения личности и пищевого поведения. Важной составляющей кли-

нической картины LGI1-АЭ являются эпилептические приступы, часто они представлены faciobrachialными дистоническими пароксизмами и эпизодами спутанности. У пациентов с LGI1-АЭ может наблюдаться вегетативная дисфункция, несистемное головокружение, снижение массы тела и лихорадка [10-15].

Золотым стандартом диагностики LGI1-АЭ является обнаружение антител к LGI-1 в цереброспинальной жидкости или сыворотке крови. Также для постановки диагноза необходимы данные клинического исследования, МРТ головного мозга, ЭЭГ, биохимического анализа крови и анализа ликвора. При этом на сканах МРТ обнаруживаются гиперинтенсивные очаги в медиобазальных отделах височных долей или базальных ганглиях, ЭЭГ выявляет очаговое или диффузное замедление общего ритма, его дезорганизацию, эпилептиформную активность. В ликворе помимо антител может обнаруживаться плеоцитоз более 4 клеток/мкл и гиперпротеинрагия более 0,5 г/л [13].

Препаратами первой линии для этиопатогенетического лечения LGI1-АЭ являются глюкокортикостероиды, включая пульстерапию метилпреднизолоном. Они, как правило, дают хороший терапевтический эффект. Дополнительно могут применяться плазмаферез или иммуноглобулин человека нормальный. К препаратам второй линии можно отнести цитостатики (азатиоприн, мофетила миколат, циклофосфамид, такролимус, циклоспорин) и генно-инженерные биологические препараты (ритуксимаб). Дополнительно используются противосудорожные и психотропные средства по показаниям. Прогноз заболевания при своевременно начатом лечении благоприятный [16-21].

В приведенном клиническом наблюдении отмечалось типичное для АЭ подострое начало с эпилептических приступов, когнитивных нарушений и психотической симптоматики. В биохимическом анализе крови отмечалась тенденция к гипонатриемии.

Начатое через 2 месяца после первых симптомов патогенетическое лечение дало частичный положительный результат в виде разрешения психотической симптоматики и эпилептических приступов. Относительно быстрое снижение дозы преднизолона привело к декомпенсации заболевания в виде возобновления эпилептических приступов. После завершения комплексного лечения удалось достичь контроля над приступами. Однако промедление с началом терапии привело к сохранению остаточных явлений в виде выраженного амнестического синдрома.

Выводы

LGII-АЭ встречается нечасто, и если врач плохо знаком с проблемой АЭ, то вероятность своевременной диагностики данного заболевания очень низка. Подозрение на LGII-АЭ должно возникнуть при остром/под-остром раз-

витии у пациента когнитивных расстройств амнестического типа, эпилептических приступов, в том числе характерных фазиобрахиальных дистонических пароксизмов и необъяснимых электролитных нарушений. При своевременно начатом лечении прогноз благоприятный.

Сведения об авторах статьи:

- Кутлубаев Мансур Амирович** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mkmed@mail.ru.
- Исабаева Альбина Ринатовна** – ординатор кафедры неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: albina.isanbaeva999@gmail.com.
- Люттов Оскар Вячеславович** – аспирант кафедры неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: oskar-lyutov@yandex.ru.
- Галиуллин Тимур Рифович** – зав. отделением неврологии с функцией РСЦ ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского 132. E-mail: trgaliullin@mail.ru.
- Яппарова Альфия Шамильевна** – врач отделения неврологии с функцией РСЦ ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005 г. Уфа, ул. Достоевского 132. E-mail: sakuraeti@mail.ru.
- Мишра Анант** – ординатор кафедры неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: anantmishra1994@gmail.com.
- Иллариошкин Сергей Николаевич** – д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе Научного центра неврологии. Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское ш., 80. E-mail: center@neurology.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Dalmau, J. Diagnostic criteria for autoimmune encephalitis: utility and pitfalls for antibody-negative disease / J. Dalmau, F. Graus // *Lancet Neurol.* – 2023. – Т. 22, № 6. – P. 529-540. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00083-2.
- Аутоиммунные энцефалиты / М.В. Давыдовская [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2015. – Т. 115, № 4. – С. 95-101.
- A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis / F. Graus [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2016. – Т. 15, № 4. – P. 391-404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
- Клиническая характеристика аутоиммунных мозжечковых атаксий. / Е.П. Нужный [и др.] // *Бюллетень Национального общества по изучению болезней Паркинсона и расстройств движений.* – 2022. – № 2. – С. 152-154. doi:10.24412/2226-079X-2022-12456
- Кутлубаев, М.А. Энцефалопатия Хашимото (краткий обзор литературы и клиническое наблюдение). / М.А. Кутлубаев, О.В. Гехтман, Э.Н. Закирова // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2019. – Т. 11, №1. – С. 79–83. doi.org/10.14412/2074-2711-2019-1-79-83
- Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis / D. Dubey [et al.] // *Ann Neurol.* – 2018. – Vol. 83, №1. – P. 166-177. doi: 10.1002/ana.25131.
- Полиморфизм аутоиммунного энцефалита / Е.Л. Полонский [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 79 – 91. doi: 10.25692/ACEN.2019.2.9
- LGII Encephalitis: Autoimmune Epilepsy or Movement Disorder / S.A. Jagtap [et al.] // *Ann Indian Acad Neurol.* – 2023. – Vol. 26, № 5. – P.831-834. doi: 10.4103/aian.aian_626_23.
- The neuropsychological spectrum of anti-LGII antibody mediated autoimmune encephalitis / S.P. Griffith [et al.] // *J Neuroimmunol.* – 2020. – Vol. 345:577271. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577271.
- Clinical Features and Therapeutic Effects of Anti-leucine-rich Glioma Inactivated 1 Encephalitis: A Systematic Review / Y. Teng [et al.] // *Front Neurol.* – 2022. – Vol.12. – P. 791014. doi: 10.3389/fneur.2021.791014.
- Seizure semiology in leucine-rich glioma-inactivated protein 1 antibody-associated limbic encephalitis / C. Chen [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2017. – Vol. 77. – P. 90-95. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.08.011.
- Electroencephalographic findings in antileucine-rich glioma-inactivated 1 (LGII) autoimmune encephalitis: A systematic review / K.T. Roberto [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2020. – Vol. 112. – P. 107462. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107462.
- Important Clues for the Diagnosis of Anti-LGII-Antibody Autoimmune Encephalitis: A Case Report / M. Abu-Abaa [et al.] // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15(1):e34222. doi: 10.7759/cureus.34222.
- Anti-LGII-associated cognitive impairment: Presentation and long-term outcome / H. Ariño [et al.] // *Neurology.* – 2016. – Vol. 87, № 8. – P. 759-65. doi: 10.1212/WNL.0000000000003009.
- Three cases of antibody-LGII limbic encephalitis and review of literature / W. Bing-Lei [et al.] // *Int J Neurosci.* – 2019. – Vol. 129, № 7. – P. 642-648. doi: 10.1080/00207454.2018.1512985.
- Karvigh, S.A. Anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 encephalitis: two case reports and a review of the literature. / S.A. Karvigh, S. Salehizadeh, F. Vahabzadeh // *J Med Case Rep.* – Vol. 16, № 409. doi: 10.1186/s13256-022-03650-x.
- Clinical characteristics and short-term prognosis of LGII antibody encephalitis: a retrospective case study / W. Li [et al.] // *BMC Neurol.* – 2018. – Т. 18, №96. doi: 10.1186/s12883-018-1099-z.
- The Treatment and Follow-Up of Anti-LGII Limbic Encephalitis / J. Yu // *Eur Neurol.* – 2016. – Vol. 75(1-2):5-11. doi: 10.1159/000441944.
- Kong, D.L. Anti-leucine-rich glioma inactivated protein 1 encephalitis with sleep disturbance as the first symptom: A case report and review of literature / D.L. Kong // *World J Clin Cases.* – 2023. – Vol. 11, № 2. – P. 408-416. doi: 10.12998/wjcc.v11.i2.408.
- Antibody-LGI 1 autoimmune encephalitis manifesting as rapidly progressive dementia and hyponatremia: a case report and literature review / X Li. [et al.] // *BMC Neurol.* – 2019. – Vol. 7:19(1):19. doi: 10.1186/s12883-019-1251-4.
- Аутоиммунный энцефалит, ассоциированный с анти-LGI-1-антителами / Т.Н. Чернуха [и др.] // *Российский неврологический журнал.* – 2023. – Т. 28, № 4. – С. 54-59. doi.org/10.30629/2658-7947-2023-28-4-54-59.

REFERENCES

- Dalmau J, Graus F. Diagnostic criteria for autoimmune encephalitis: utility and pitfalls for antibody-negative disease. *Lancet Neurol.* 2023 Jun;22(6):529-540. (in Engl) doi: 10.1016/S1474-4422(23)00083-2.
- Davydovskaya MV, Boiko AN, Beliaeva IA, Martynov MIu, Gusev EI. Autoimmune encephalitis. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2015;115(4):95-101. (In Russ.). doi.org/10.17116/jnevro20151151154195-101
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger KP, Waters P, Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016 Apr;15(4):391-404. (in Engl) doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.

4. Nuzhnyi E. P., Krasnov M. Yu., Klyushnikov S. A., Illarionov S. N. Klinicheskaya kharakteristika autoimmunnykh mozzhechkovykh ataksii (*Clinical characteristics of autoimmune cerebellar ataxia*). Byulleten' Natsional'nogo obshchestva po izucheniyu bolezni Parkinsona i rasstroystv dvizhenii. 2022;2:152–154. (In Russ.). doi: 10.24412/2226-079X-2022-12456
5. Kutlubayev M.A., Gekhtman O.V., Zakirova E.N. Hashimoto's encephalopathy (a brief review of literature and a clinical case). Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(1):79-83. (In Russ.). doi.org/10.14412/2074-2711-2019-1-79-83
6. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon VA, Gadoth A, Smith CY, Bryant SC, Klein CJ, Aksamit AJ, Toledano M, Boeve BF, Tillema JM, Flanagan EP. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. Ann Neurol. 2018 Jan;83(1):166-177. (in Engl) doi: 10.1002/ana.25131.
7. Polonsky E.L., Skulyabin D.I., Lapin S.V., Krasakov I.V., Tikhomirova O.V., Nazarov V.D., Moshnikova A.N., Litvinenko I.V., Slashcheva I.M., Mamatova N.T., Zakharova N.I., Sokolova N.A., Mazing A.V., Lyamina A.V., Belozherova I.B. Polymorphism of autoimmune encephalitis. Annals of Clinical and Experimental Neurology 2019;13(2):79–91. (In Russ.) doi: 10.25692/ACEN.2019.2.9
8. Jagtap SA, Aurangabadkar K, Joshi A, Chitnis S, Rathod M, Khade H. LGII Encephalitis: Autoimmune Epilepsy or Movement Disorder. Ann Indian Acad Neurol. 2023 Sep-Oct;26(5):831-834. (in Engl) doi: 10.4103/aian.aian_626_23.
9. Griffith SP, Malpas CB, Alpitis R, O'Brien TJ, Monif M. The neuropsychological spectrum of anti-LGII antibody mediated autoimmune encephalitis. J Neuroimmunol. 2020 Aug 15;345:577271. (in Engl) doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577271.
10. Teng Y, Li T, Yang Z, Su M, Ni J, Wei M, Shi J, Tian J. Clinical Features and Therapeutic Effects of Anti-leucine-rich Glioma Inactivated 1 Encephalitis: A Systematic Review. Front Neurol. 2022 Jan 12;12:791014. (in Engl) doi: 10.3389/fneur.2021.791014.
11. Chen C, Wang X, Zhang C, Cui T, Shi WX, Guan HZ, Ren HT, Shao XQ. Seizure semiology in leucine-rich glioma-inactivated protein 1 antibody-associated limbic encephalitis. Epilepsy Behav. 2017 Dec;77:90-95. (in Engl) doi: 10.1016/j.yebeh.2017.08.011.
12. Roberto KT, Espiritu AI, Fernandez MLL, Gutierrez JC. Electroencephalographic findings in antileucine-rich glioma-inactivated 1 (LGII) autoimmune encephalitis: A systematic review. Epilepsy Behav. 2020 Nov;112:107462. (in Engl) doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107462.
13. Abu-Abaa M, Chadalawada S, Jumaah O, Abubakar M, Landau D. Important Clues for the Diagnosis of Anti-LGII-Antibody Autoimmune Encephalitis: A Case Report. Cureus. 2023 Jan 26;15(1):e34222. (in Engl) doi: 10.7759/cureus.34222.
14. Ariño H, Armangué T, Petit-Pedrol M, Sabater L, Martínez-Hernández E, Hara M, Lancaster E, Saiz A, Dalmau J, Graus F. Anti-LGII-associated cognitive impairment: Presentation and long-term outcome. Neurology. 2016 Aug 23;87(8):759-65. (in Engl) doi: 10.1212/WNL.0000000000003009.
15. Bing-Lei W, Jia-Hua Z, Yan L, Zan Y, Xin B, Jian-Hua S, Hui-Juan W. Three cases of antibody-LGII limbic encephalitis and review of literature. Int J Neurosci. 2019 Jul;129(7):642-648. (in Engl) doi: 10.1080/00207454.2018.1512985.
16. Karvigh SA, Salehizadeh S, Vahabzadeh F. Anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 encephalitis: two case reports and a review of the literature. J Med Case Rep. 2022 Nov 9;16(1):409. (in Engl) doi: 10.1186/s13256-022-03650-x.
17. Li W, Wu S, Meng Q, Zhang X, Guo Y, Cong L, Cong S, Zheng D. Clinical characteristics and short-term prognosis of LGII antibody encephalitis: a retrospective case study. BMC Neurol. 2018 Jul 6;18(1):96. (in Engl) doi: 10.1186/s12883-018-1099-z.
18. Yu J, Yu X, Fang S, Zhang Y, Lin W. The Treatment and Follow-Up of Anti-LGII Limbic Encephalitis. Eur Neurol. 2016;75(1-2):5-11. (in Engl) doi: 10.1159/000441944.
19. Kong DL. Anti-leucine-rich glioma inactivated protein 1 encephalitis with sleep disturbance as the first symptom: A case report and review of literature. World J Clin Cases. 2023 Jan 16;11(2):408-416. (in Engl) doi: 10.12998/wjcc.v11.i2.408.
20. Li X, Yuan J, Liu L, Hu W. Antibody-LGI 1 autoimmune encephalitis manifesting as rapidly progressive dementia and hyponatremia: a case report and literature review. BMC Neurol. 2019 Feb 7;19(1):19. (in Engl) doi: 10.1186/s12883-019-1251-4.
21. Charnukha T.N., Likhachev S.A., Belahalovaya E.A., Sidorovich E.K., Vashchilin V.V. Autoimmune encephalitis associated with anti-LGI-1 antibodies. Russian neurological journal. 2023;28(4):54-59. (In Russ.) doi.org/10.30629/2658-7947-2023-28-4-54-59

УДК 616.24-002.14
© Коллектив авторов, 2024

Г.В. Асадуллина, Э.Г. Муталова, Г.Я. Камалтдинова, А.Э. Нигматуллина, З.Я. Рустямова,
С.А. Фрид, Ф.С. Мусина, Л.И. Самигуллина, В.Р. Галяутдинова, Р.И. Садикова
**КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР РАЗВИТИЯ ПНЕВМОНИИ,
ВЫЗВАННОЙ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНОЙ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE***
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»,
Минздрав России, г. Уфа*

Одной из глобальных проблем человечества в 21 веке является рост антибиотикорезистентности. В связи с этим в 2015 году Всемирной организацией здравоохранения была принята резолюция, определяющая глобальный консенсус в отношении роста резистентности к антимикробным препаратам, представляющей серьезную угрозу здоровью человека. Правительством Российской Федерации (РФ) также принимаются меры, определяющие государственную политику по предупреждению и ограничению распространения антимикробной резистентности на территории России.

Проблема устойчивости к антибактериальным препаратам наиболее актуальна для нозокомиальных инфекций (НИ), среди них самыми частыми возбудителями являются представители семейства Enterobacteriaceae (*Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*), их доля в структуре НИ составляет 50%. Наибольшее клиническое значение имеет высокая распространенность резистентности энтеробактерий к цефалоспорином и карбапенемам.

Данный клинический случай демонстрирует пример развития пневмонии с летальным исходом, вызванной полирезистентной *Klebsiella pneumoniae*.

Ключевые слова: пневмония, антибиотикорезистентность, полирезистентные возбудители, антибактериальная терапия.

G.V. Asadullina, E.G. Mutalova, G.Ya. Kamaltdinova, A.E. Nigmatullina, Z.Ya. Rustyamova,
S.A. Frid, F.S. Musina, L.I. Samigullina, V.R. Galyautdinova, R.I. Sadikova
**CLINICAL CASE OF PNEUMONIA CAUSED
BY POLYRESISTANT *KLEBSIELLA PNEUMONIAE***

One of the global problems of humankind in the 21st century is the growth of antibiotic resistance. In this regard, in 2015, the World Health Organization adopted the resolution, which identifies the global consensus on the growth of antibiotic resistance,

which poses a serious threat to human health. The Government of the Russian Federation is also taking measures that determine the State policy to prevent and limit the spread of antimicrobial resistance on the territory of the Russian Federation.

The problem of resistance to antibacterial drugs is most relevant for nosocomial infections (NI), among them the most common pathogens are representatives of the order Enterobacteriales (*Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*), their share in the structure of NI is 50%. The highest clinical significance is the high prevalence of enterobacteria resistance to cephalosporins and carbapenems.

This clinical case demonstrates an example of the development of pneumonia caused by polyresistant *Klebsiella pneumoniae* with fatal outcome.

Key words: pneumonia, antibiotic resistance, multiresistant pathogens, antibiotic therapy.

Одной из актуальных проблем здравоохранения в 21 веке является рост резистентности к антимикробным препаратам. Антибиотикорезистентность (АР) обуславливает более 700 тыс. летальных случаев ежегодно. Мировые эксперты прогнозируют, что к 2050 году эта цифра может вырасти до 10 млн человек [1,2].

В 2015 году на заседании Всемирной ассамблеи здравоохранения в Женеве была принята резолюция WHA68.7 «Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам», которая определяет мировой консенсус в отношении АР, представляющей серьезную угрозу для здоровья человека [3].

Учитывая огромное социально-экономическое значение данной проблемы, в РФ разработаны и внедрены ряд документов, регламентирующих государственную политику в отношении АР. В 2017 году Правительством РФ опубликовано распоряжение № 2045-р «О стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 г» [4]. С 2011 г. в лечебных учреждениях РФ реализуется программа СКАТ «Стратегия контроля антимикробной терапии» [5]. В 2020 г. рабочей группой российских экспертов разработаны методические рекомендации «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» [1,2], определяющие предпочтительную тактику эмпирической и этиотропной терапии наиболее тяжелых инфекций в стационаре.

Проблема устойчивости к антимикробным препаратам в основном касается возбудителей нозокомиальных инфекций (НИ), поскольку основное место формирования и селекции антибиотикорезистентных штаммов – стационар и отделения реанимации. Частота НИ в России, согласно данным эпидемиологических исследований, составляет около 2,3 млн случаев в год [1,2]. Наиболее распространенными возбудителями НИ в РФ являются представители семейства Enterobacteriaceae, доля которых в 2015–2016 гг. составляла 48,2%, в 2020 г. – 53,2% [6]. Чаще всего среди энтеробактерий, вызывающих НИ, встречались *K. pneumoniae* (26,7%) и *E. coli* (14,6%). Данные микроорганизмы могут вырабатывать бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС)

и карбапенемазы, обуславливающие резистентность к цефалоспорином и карбапенемам и представляющие собой критический уровень опасности [7]. В 2020 году в РФ устойчивость в стационарах *K. pneumoniae* к цефтазидиму составляла 85,3%, а устойчивость к меропенему – 50,4%. Наибольшую активность в отношении данных нозокомиальных штаммов проявляют следующие антимикробные препараты: цефтазидим/авибактам, азтреонам/авибактам, колистин, тигециклин [2]. Однако доступность этих препаратов ограничивается их высокой стоимостью.

При тяжелых инфекционных процессах обязательным условием для начала проведения лечения является бактериологическая или молекулярно-генетическая идентификация возбудителя с определением его антибиотикорезистентности. Тактика эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с НИ должна определяться наличием факторов риска инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими и карбапенеморезистентными энтеробактериями, к которым относятся прежде всего госпитализация и прием антибактериальных препаратов в течение предыдущих 3-х месяцев и ряд других факторов.

Клинический случай

Пациентка 55 лет поступила в гастроэнтерологическое отделение многопрофильного стационара с жалобами на боли за грудиной, изжогу, отрыжку воздухом, тошноту, рвоту съеденной пищей и желчью, общую слабость, чувство нехватки воздуха.

Из анамнеза: ухудшение самочувствия отмечает в течение последних двух недель, когда появились вышеописанные жалобы, что связывает с погрешностями в диете. Амбулаторно принимала рабепразол, метоклопрамид, без эффекта, госпитализирована ввиду неэффективности амбулаторного лечения. Месяц назад была выписана из инфекционного госпиталя с диагнозом коронавирусная инфекция, COVID-19 (клинически подтвержденная), среднетяжелая форма. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония средней степени тяжести в стадии неполного разрешения. Дыхательная недостаточность 0-1. В инфекционном госпитале помимо противовирусной терапии пациентке проводилась антибактериальная терапия цефтриаксоном.

Объективно при поступлении: состояние средней тяжести, сознание ясное, дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 17 в мин, тоны сердца ритмичные, ЧСС 80 уд в мин, АД 120/80 мм рт ст., язык покрыт бело-желтым налетом, сухой, живот при пальпации болезненный в эпигастрии и мезогастррии, стул оформленный, регулярный.

Данные лабораторно-инструментальных методов исследования при поступлении: в общем анализе крови – незначительный лейкоцитоз $9,2 \times 10^9/\text{л}$, в биохимическом анализе крови – показатели в норме, С-реактивный белок – 2,68 мг/л. По результатам фиброгастроуденоскопии установлены: эрозивный эзофагит при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), недостаточность кардии, поверхностный гастрит, реактивный бульбит. Результат анализа на *Helicobacter pylori* – отрицательный. По результатам рН – метрии желудочного сока установлена нормацидность (2,0). Результаты ПЦР – тестирования мазков со слизистой носоглотки и ротоглотки на грипп и коронавирус Covid-19 – отрицательные. Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) выявила признаки двусторонних интерстициальных инфильтративных изменений, КТ-1, объем поражения легких – 8%.

Выставлен клинический диагноз гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эрозивный рефлюкс-эзофагит III ст. средней степени тяжести. Скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Сопутствующий диагноз: реконвалесцент коронавирусной инфекции.

Через 6 дней нахождения в стационаре у пациентки появились лихорадка и прогрессирующая дыхательная недостаточность, требующие респираторной поддержки, в связи с чем больная была переведена в отделение анестезиологии и реанимации (в соответствии с критериями тяжелой внебольничной пневмонии АТО/АОИБ 2007), по данным КТ ОГК отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения инфильтрации легочной ткани.

Первоначально пациентке проводилась высокопоточная оксигенотерапия, однако через два дня в связи с прогрессирующей гипоксемией больная была переведена на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) аппаратом Puritan Bennett с параметрами: CMV PC, D=8мм, FiO₂=36%, f=17 раз/мин, Vte=475 мл, PEEP=5 см в д ст.

По результатам бактериологического исследования крови, а также неоднократных исследований биоматериала из трахеостомической трубки, обнаружен рост *Klebsiella pneu-*

moniae 10^{*6} КОЕ/мл. Выделенный штамм обладал множественной устойчивостью к цефалоспорином, карбапенемам, фторхинолонам, аминогликозидам и другим антимикробным препаратам (АМП) (определялась чувствительность к 30 АМП); данный штамм был чувствителен к колистину и фосфомицину. Механизмы резистентности возбудителя не были определены, но с учетом вышепредставленных данных можно предположить продукцию данным патогенным штаммом как БЛРС, так и карбапенемаз.

При определении тактики антибактериальной терапии придерживались положений методических рекомендаций «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» [1]. В составе комбинированной эмпирической антибактериальной терапии использовались цефоперазон сульбактам, меропенем, левофлоксацин, амикацин, далее в составе комбинированной этиотропной терапии – полимиксин, тигециклин, фосфомицин, а также проводилась инфузионная, симптоматическая и посиндромальная терапия.

По данным лабораторных методов исследования в динамике отмечались: в общем анализе крови – нарастание лейкоцитоза до $22 \times 10^9/\text{л}$, в биохимическом анализе крови – увеличение показателей АСТ, АЛТ, билирубина, креатинина, С-реактивного белка, прокальцитонина.

На фоне проводимой терапии на 10-й день нахождения в отделении реанимации у больной отмечалась некоторая положительная динамика как в клинической картине, так и по данным компьютерной томографии (КТ) в виде уменьшения объема интерстициальной и альвеолярной инфильтраций легочной ткани. Однако через несколько дней вновь стала нарастать дыхательная недостаточность, что было обусловлено последующим распространением воспалительного процесса в легочной паренхиме (вероятно, обусловленного селекцией патогенного штамма); по данным КТ отмечалась прогрессирующая отрицательная динамика с увеличением объема инфильтрации легочной ткани (см рисунок).

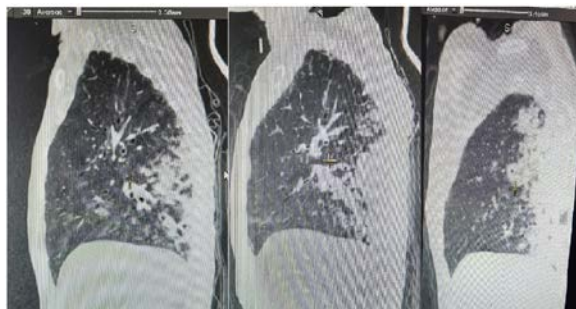


Рис. КТ органов грудной клетки в динамике

На 35-й день нахождения в стационаре наступил летальный исход.

Патологоанатомический диагноз: двусторонняя субтотальная вирусно-бактериальная геморрагическая пневмония, интерстициальная пневмония с исходом в субтотальный фиброз легких, осложнения: респираторная недостаточность, острая легочно-сердечная недостаточность. Сопутствующий диагноз: острая активная язва нижней трети пищевода. Непосредственной причиной смерти явилась прогрессирующая респираторная и легочно-сердечная недостаточность, вызванные неблагоприятным течением двусторонней субтотальной вирусно-бактериальной пневмонией с исходом в субтотальный фиброз легких.

Необходимо отметить, что до коронарусной инфекции больная не страдала идиопатическим легочным фиброзом, поскольку на КТ ОГК не было характерного для этого заболевания КТ-паттерна (в виде диффузных ретикулярных изменений, преобладания изменений в базальных и кортикальных отделах, тракционных бронхоэктазов, сотового легкого) и не было никаких клинических и анамнестических данных, позволяющих предположить этот диагноз. Перенесенная коронавирусная инфекция, несомненно, сыграла значительную роль в формировании у

пациентки последующего легочного фиброза так же, как и другие механизмы – длительное воздействие высоких концентраций кислорода, обуславливающие повышенную выработку свободных радикалов, механический стресс, сопутствующий ИВЛ, тяжелое течение нозокомиальной пневмонии, обусловленной полирезистентным возбудителем.

Обсуждение и заключение

Таким образом, пациенты, инфицированные резистентными микроорганизмами, требуют длительной госпитализации, сложных и дорогостоящих схем антимикробной терапии, при этом прогноз остается крайне неблагоприятным. С клинической точки зрения наиболее частыми и опасными возбудителями НИ являются энтеробактерии, продуцирующие БЛРС и карбапенемазы, риск развития которых взаимосвязан прежде всего с предшествующим использованием цефалоспоринов, фторхинолонов, карбапенемов [5,8]. Данные факты диктуют необходимость более обоснованного назначения антибактериальных препаратов как на амбулаторном, так и на стационарном этапах оказания медицинской помощи. При лечении инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями, рекомендовано придерживаться положений, изложенных в ряде научных публикаций и современных методических рекомендациях [1,2,5].

Сведения об авторах статьи:

- Асадуллина Гульнара Венеровна** – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел/факс: 8(347)273-57-30, 273-74-34. E-mail: asgulnara@rambler.ru.
- Муталова Эльвира Газизовна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел/факс: 8(347)273-57-30, 273-74-34. E-mail: emutalova@mail.ru.
- Камалтдинова Гульнара Ядгаровна** – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел/факс: 8(347)273-57-30, 273-74-34. E-mail: kgj69@mail.ru.
- Нигматуллина Альбина Эльдусовна** – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел/факс: 8(347) 273-57-30, 273-74-34. E-mail: albanigma@rambler.ru.
- Рустямова Зулфия Яудатовна** – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел/факс: 8(347)273-57-30, 273-74-34. E-mail: rzulfiya@yandex.ru
- Фрид Светлана Аркадьевна** – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел/факс: 8(347)273-57-30, 273-74-34. E-mail: Valex69@mail.ru.
- Мусина Флариса Сабирьяновна** – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел/факс: 8(347)273-57-30, 273-74-34. E-mail: musinaflarisa@mail.ru.
- Самигуллина Лиана Искандаровна** – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел/факс: 8 (347) 273-57-30, 273-74-34. E-mail: liana_sam@inbox.ru.
- Галаятдинова Велена Рамилевна** – ассистент кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел/факс: 8(347)273-57-30, 273-74-34. E-mail: velena.galyautdinova1704@gmail.com.
- Садикова Регина Ильгизовна** – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел/факс: 8(347)273-57-30, 273-74-34. E-mail: re_gin4ik@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методические рекомендации «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» / В.Б. Белобородов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т.17, № 1. – С. 52-83. doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83
2. Методические рекомендации «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.) / В.Б. Белобородов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т.19, № 2. – С. 84-114. doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114
3. Всемирная организация здравоохранения. Шестидесят восьмая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения Женева, 18-26 мая 2015 г. Резолюции и решения. [Электронный ресурс]. URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68-REC1/A68_2015_REC1-ru.pdf (дата обращения 13.02.2024).
4. Распоряжение Правительства РФ от 30.03.2019 г. № 604-р «О реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в России на период до 2030 г.» [Электронный ресурс]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201904090021> (дата обращения 05.02.2024)

5. Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. [Электронный ресурс]. URL: <https://microbius.ru/library/programma-skat-strategiya-kontrolya-antimikrobnoy-terapii-pri-okazanii-statsionarnoy-meditsinskoy-pomoschi-rossiyskie-klinicheskie-rekomendatsii> (дата обращения 05.02.2024)
6. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacterales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2015–2016/ М.В. Сухорукова [и др.] // Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, №2. – С. 147-159. doi: 10.36488
7. Ефименко, Т.А. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности патогенных бактерий/ Т.А. Ефименко, Л.П. Терехова, О.В. Ефременкова// Антибиотики и химиотерапия. – 2020. – Т 64, № 5-6. – С.64-68. doi: 10.24411/0235-2990-2019-10033
8. Яковлев, С.В. Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антибактериальной терапии/ С.В. Яковлев, М.П. Суворова, А.О. Быков // Антибиотики и химиотерапия. – 2020. – Т. 65, №5-6.– С. 41-69. doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69

REFERENCES

1. Beloborodov V.B., Gusarov V.G., Dekhnic A.V. [et al.] Guidelines. "Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms". Messenger of Anesthesiology and Resuscitation, 2020, Vol. 17, 1: 52-83. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83
2. Beloborodov V. B., Goloschapov O. V., Gusarov V. G. [et al.] Guidelines "Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms" (update 2022). Messenger of Anesthesiology and Resuscitation, 2022, Vol. 19, 2: 84-114. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114
3. Vsemirnaya organizatsiya zdavookhraneniya. Shest'desyat vos'maya sessiya Vsemirnoi assamblei zdavookhraneniya Zheneva, 18-26 maya 2015 g. Rezolyutsii i resheniya (*The World Health Organization. Sixty-eighth World Health Assembly Geneva, May 18-26, 2015 Resolutions and decisions*). (In Russ.). [Electronic resource] URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68-REC1/A68_2015_REC1-ru.pdf
4. Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 30.03.2019 g. № 604-r «O realizatsii Strategii preduprezhdeniya rasprostraneniya antimikrobnoy rezistentnosti v Rossii na period do 2030 g.» (*Decree of the Government of the Russian Federation dated 30.03.2019 No. 604-r "On the implementation of the Strategy for preventing the spread of antimicrobial resistance in Russia for the period up to 2030"*) (In Russ.). URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201904090021>
5. Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoy Terapii) pri okazanii statsionarnoi meditsinskoi pomoshchi. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. (*The SCAT program (Antimicrobial Therapy Control Strategy) in the provision of inpatient medical care. Russian clinical guidelines*) (In Russ.) // <https://microbius.ru/library/programma-skat-strategiya-kontrolya-antimikrobnoy-terapii-pri-okazanii-statsionarnoy-meditsinskoy-pomoschi-rossiyskie-klinicheskie-rekomendatsii>
6. Sukhorukova M.V., Edelstein M.V.I, Ivanchik N.V [et al.] Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacterales isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study "MARATHON 2015–2016", *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Himioterapiya*, 2019; 21, 2: 147-159. (In Russ.) doi: 10.36488
7. Efimenko T.A., Terekhova L.P., Efremenkova O.V. Current State the Problem of Antibiotic Resistance of Pathogens. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(5-6):64-68. (In Russ.) doi: 10.24411/0235-2990-2019-100033
8. Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Bykov A.O. Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacterales: Epidemiology, Clinical Significance, and Possibilities for Antibiotic Therapy Optimization. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(5-6):41-69. (In Russ.) doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.62-006
© Коллектив авторов, 2024

В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев, Т.Р. Хамидуллин, М.Р. Бакеев
МИКРОБИОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Микробиом – это совокупность микроорганизмов, обнаруженных в определенной биологической среде. Учеными было доказано, что дисбиоз (нарушение состава микробиома) может быть связан с развитием многих заболеваний. До недавних пор исследований микробиома мочевого пузыря не проводилось. Раньше считалось, что мочевой пузырь здоровых людей не содержит микроорганизмы. Но с развитием молекулярной биологии данное утверждение подверглось сомнениям. С открытием микробиома мочевого пузыря стало понятным, что данная микрофлора может играть роль в развитии рака мочевого пузыря. Дисбиоз мочевого пузыря может приводить к развитию хронического воспаления уротелия с дальнейшей трансформацией в рак мочевого пузыря. Характеристика микрофлоры мочевыводящих путей может помочь в стратификации пациентов по риску возникновения и рецидива рака мочевого пузыря, а также помочь в его лечении.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, микробиом, микробиота, мочевыводящий путь, БЦЖ терапия.

V.N. Pavlov, M.F. Urmantsev, T.R. Khamidullin, M.R. Bakeev
BLADDER MICROBIOME AND BLADDER CANCER

A microbiome is a collection of microorganisms found in a specific biological environment. A number of scientists have proven that dysbiosis (a violation of the composition of the microbiome) can be associated with the development of many diseases. Until recently, studies on the bladder microbiome have not been conducted. Previously, it was believed that the bladder of healthy people does not contain microorganisms. But with the development of molecular biology, this statement has been questioned. The discovery of the bladder microbiome made it clear that this microflora may play a role in the development of bladder cancer. Bladder dysbiosis can lead to the development of chronic inflammation of the urothelium, and subsequently lead to bladder cancer. The characteristics of the urinary tract microflora can help in stratifying patients according to the risk of occurrence and recurrence of the bladder cancer, as well as in treating such patients.

Key words: bladder cancer, microbiome, microbiota, urinary tract, BCG therapy.

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 9-е место в мире по его распространенности. В среднем заболеваемость раком мочевого пузыря у мужчин в мире занимает 6-е место [1,2]. Рак мочевого пузыря делится на немышечно-инвазивный (НМИ РМП) и мышечно-инвазивный рак (МИ РМП). Примерно 70 - 80% РМП составляет НМИ РМП низкой и высокой степеней злокачественности, и только у 20-30% пациентов диагностируется МИ РМП [3]. Показатель общей выживаемости при НМИ РМП составляет 85-90%, а при МИ РМП – всего 10-15% [4]. В зависимости от морфологического типа различаются и методы лечения: так, при НМИ РМП рекомендована трансуретральная резекция мочевого пузыря (ТУР МП) с внутривезикулярной терапией бациллой Кальметта–Герена (БЦЖ) при среднем и высоком риске [5]. При МИ РМП стандартным лечением является радикальная цистэктомия. Для рака мочевого пузыря характерна высокая частота рецидивов – до 60-70%.

Многие десятилетия считалось, что мочевой пузырь не содержит микроорганизмов, однако с помощью метода секвенирования 16S рибосомальной РНК (16S рРНК) опровергнута эта парадигма. Было обнаружено, что в моче содержатся разнообразные микроорганизмы. Помимо бактерий были описаны грибки, виру-

сы и археи [6,7]. Микробиом мочевого пузыря участвует в местных иммунных и воспалительных реакциях при заболеваниях мочевыводящих путей. Это может влиять на заболевания, в основе которых лежит воспалительный процесс [8,9]. Было доказано, что микрофлора мочевого пузыря связана с урологическими заболеваниями, например такими, как интерстициальный цистит, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря и другие [10,11].

Характеристика микробиома мочевого пузыря. Состав микробиома зависит от множества факторов, таких как возраст, пол, образ жизни, наличие инфекционных заболеваний, гормональный статус и др. Отличия микрофлоры мочевого пузыря у мужчин и женщин незначительны, но характеризуются различием в разнообразии таксономических групп микроорганизмов. Наиболее часто встречающимися в моче у здоровых людей являются бактерии родов: *Revotella*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Lactobacillus* и *Citrobacter*. У женщин число микроорганизмов рода *Lactobacillus* выше, в то время как у мужчин преобладают бактерии рода *Corynebacterium* и *Streptococcus* [13-15].

Курение является одним из важных факторов в развитии РМП [16]. Имеются дан-

ные о том, что курение может способствовать изменению состава микробиома мочи, вследствие чего способствовать развитию или повышению риска развития РМП. В исследовании [17] было включено 26 человек. Одинадцать из них здоровые (контрольная группа), а пятнадцать мужчин – больные РМП. Исследуемые были разделены на группы по факту курения. В результате исследования было выявлено различие в альфа- и бета-разнообразии (альфа-разнообразии – разнообразии видов микроорганизмов в составе микробиоты у одного индивида; бета-разнообразии – различия в видовом разнообразии микробиоты между отдельными индивидами) с более высоким альфа-разнообразием у курильщиков. Микробиом курильщиков был богат *Bacteroidaceae*, *Erysipelotrichales*, *Lachnospiraceae* и *Bacteroides* [17]. Таким образом, состав микрофлоры в мочевом пузыре тесно связан с курением табака.

Влияние микробиома мочевого пузыря на возникновение хронического воспаления. Физиологические процессы, вызываемые микрофлорой, влияют на различные ключевые аспекты, включая биодоступность биоактивных веществ путем синтеза или поглощения, усвоение питательных веществ, развитие иммунной системы и вытеснение патогенной микрофлоры, изменения которой связаны с развитием различных заболеваний, включая рак. Механизмы, связанные с хроническим воспалением во время инициации и прогрессирования РМП, могут включать в себя устойчивое воспалительное микроокружение из-за дисбиоза. За счет изменения микробиома может усиливаться бактериальная транслокация, которая приводит к усилению воспалительного процесса.

Воспаление может поддерживаться и регулироваться молекулярными паттернами, ассоциированными с патогенной микрофлорой (MAMPs), которые активируют Toll-подобные рецепторы (TLR) во многих клетках, что в итоге активирует сигнальные пути, связанные с процессом канцерогенеза мочевого пузыря. В процессе воспаления происходит активация Janus-киназы ((JAK)-STAT3, NF-κB и фосфоинозитид-3 киназы (PI3K)-Akt), которые являются мишенью рапамицина (mTOR) у млекопитающих [18]. Кроме того, микробиом может напрямую опосредовать генотоксические эффекты, высвобождая различные бактериальные генотоксины. Активные формы кислорода (АФК) и активные формы азота, высвобождающиеся из клеток, участвуют в воспалительном процессе и могут быть гено-

токсичными [19]. Кроме того, микробиом может влиять на метаболизм канцерогенов, таких как ацетальдегид, пищевые нитрозамины и др., что в итоге может усилить провоспалительное микроокружение мочевого пузыря и привести к большему повреждению. В итоге канцерогенез напрямую связан с воспалением и генотоксичностью. В исследовании H. El-Mosalamy et al. пришли к выводу, что *E. coli* может способствовать возникновению рака мочевого пузыря через активацию сигнального пути NF-κB, приводящего к ингибированию апоптоза и усилению воспаления [20]. В исследовании Y. Guo et al. было показано, что уропатогенная *E. coli* способствует прогрессированию рака мочевого пузыря, усиливая ангиогенез опухоли мочевого пузыря и индуцируя цитотоксический некротизирующий фактор-1 через экспрессию фактора эндотелиального роста [21].

Роль микробиома мочевого пузыря в развитии рака мочевого пузыря. При сравнении микробиом мочи больных раком мочевого пузыря и лиц контрольной группы в исследовании A.A. Hussein et al. [22] не было обнаружено различия в альфа-разнообразии, но бета-разнообразие значительно отличалось. При этом *Actinomyces*, *Achromobacter*, *Brevibacterium* и *Brucella* были значительно более распространены в образцах мочи больных раком мочевого пузыря. Также при сравнении микробиомов пациентов с НМИ РМП и МИ РМП обнаружилось, что *Hemophilus* и *Veillonella* были значительно более распространены в моче пациентов с МИ РМП, в то время как *Cupriavidus* был значительно более распространен у пациентов с НМИ РМП. В исследовании H. Vi, et al. [23] в образцах, взятых у больных РМП, было выявлено высокое содержание микроорганизмов вида *Actinomyces europaeus*, в контрольной же группе выявили высокую численность родов бактерий *Streptococcus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Veillonella*. Таким образом, можно сказать, что определенные микроорганизмы могут способствовать развитию РМП.

В ряде исследований было доказано, что микробиом различается в зависимости от стадии, риска прогрессирования и рецидива РМП, что может быть использовано для стратификации риска в будущем. В исследовании J. Zeng et al. [24] обнаружили повышение содержания бактерий родов *Anoxybacillus*, *Massilia*, *Thermomonas*, *Brachy bacterium*, *Micrococcus*, *Nocardioidea*, *Larkinella*, *Jeotgali bacillus* и *Geomicrobium* в моче у пациентов с рецидивом. В другом исследовании Y. Qiu et

al. [25] было выявлено повышенное число микроорганизмов родов *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium* и *Acinetobacter*. P. Wu et al. [26] установили, что содержание бактерий родов *Herbaspirillum*, *Porphyrobacter*, *Bacteroides* и *Marmoricola* было повышено в группе высокого риска прогрессирования, а бактерий родов *Herbaspirillum*, *Gemella*, *Bacteroides*, *Porphyrobacter*, *Faecalibacterium* и *Aeromonas* - в группе высокого риска рецидива. Благодаря этим исследованиям была выдвинута гипотеза о том, что микроорганизмы влияют на эффект внутрипузырной БЦЖ-терапии у пациентов с НМИ РМП. R.F. Sweis et al. [27] обнаружили, что микробиому пациентов без рецидива опухоли, получавших внутрипузырную терапию БЦЖ, содержит большое количество бактерий типа *Firmicutes*, в частности *Lactobacillales*, а у пациентов в группе с рецидивом рака мочевого пузыря обнаружили высокое содержание протеобактерий. Таким образом, можно сказать, что микробиом может как положительно, так и отрицательно влиять на эффект внутрипузырной терапии БЦЖ.

Достоверно неизвестен механизм влияния микробиома на риск рецидива НМИ РМП. В результате исследований были получены данные о том, что рецидивирование РМП обусловлено взаимодействием белковых рецепторов PD-L1 раковых клеток с микробиотой мочевого пузыря [28]. Белок PD-L1 присутствует в опухолевых клетках при раке мочевого пузыря, что помогает им избежать иммунного ответа. Считали, что микробиом мочи может учувствовать в прогрессировании и рецидивировании НМИ РМП путем усиления экспрессии PD-L1. Поэтому был проанализирован микробиом мочи у пациентов НМИ РМП с экспрессией PD-L1 и без экспрессии PD-L1. Исследователи обнаружили увеличение содержания микроорганизмов у пациентов с экспрессией PD-L1. Также обнаружили

увеличение микроорганизмов родов *Leptotrichia*, *Roseomonas* и *Propionibacterium* у PD-L1 положительных пациентов, а *Prevotella* и *Massilia* – у PD-L1 отрицательных [29].

Выводы

Несмотря на достижения в понимании развития рака и методов его диагностики, РМЖ продолжает представлять серьезную проблему, характеризующуюся высокой частотой рецидивов и неблагоприятным прогнозом, особенно на поздних стадиях. Недавние исследования показали потенциальное влияние микробиоты мочевого пузыря на терапевтический ответ при системном лечении РМП.

На сегодняшний день в качестве потенциальных биомаркеров РМП предложено несколько бактерий, включая *Cupriavidus spp.*, *Brucellaceae*, *Acinetobacter*, *Anoxybacillus*, *Escherichia-Shigella*, *Sphingomonas*, но для подтверждения их участия в канцерогенезе необходимы более масштабные исследования.

Терапевтические подходы к лечению РМЖ включают использование БЦЖ в качестве золотого стандарта адьювантной терапии НМИ РМП, стимулирующей провоспалительный иммунный ответ. Однако возникают проблемы из-за ряда побочных эффектов, при этом симбионтный микробиом мочевого пузыря, возможно, влияет на эффективность терапии БЦЖ. Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек иммунитета: нацеленная на пути PD-1 / PD-L1 и CTLA-4, демонстрирует значительную противоопухолевую активность, при этом резистентность к данной терапии связана с аномальным составом микробиома.

Необходимы дополнительные исследования, чтобы лучше изучить взаимосвязь между раком и микробиомом мочевого пузыря. Эти исследования потенциально могут способствовать разработке новых подходов в лечении и профилактике РМП.

Сведения об авторах статьи:

Павлов Валентин Николаевич – академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pavlov@bashgmu.ru.

Урманцев Марат Фаязович – к.м.н., доцент кафедры урологии, доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: urmantsev85@mail.ru.

Хамидуллин Тимур Ринатович – врач-онколог онкологического отделения Клиники БГМУ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450083, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: Htimur21@mail.ru.

Бакеев Марат Радикович – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: m.r.bakeev@bk.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung [et al.] // CA Cancer J. Clin. – 2021. – Vol. 71. – P. 209-249. doi: 10.3322/caac.21660
2. GLOBOCAN 2022: Bladder cancer 9th most common worldwide [Электронный ресурс] URL: https://worldbladdercancer.org/news_events/globocan-2022-bladder-cancer-is-the-9th-most-commonly-diagnosed-worldwide/ (date of access 25.04.2024)

3. Inamura, K. Bladder Cancer: New Insights into Its Molecular Pathology / K. Inamura // *Cancers*. – 2018. – Vol. 10. – P. 100. doi: 10.3390/cancers10040100.
4. Berdik, C. Unlocking bladder cancer / C. Berdik // *Nature*. – 2017. – Vol. 551. – P. 34-35. doi: 10.1038/551S34a.
5. The Urinary Microbiome and Bladder Cancer: Susceptibility and Immune Responsiveness / C. Andolfi [et al.] // *Bladder Cancer*. – 2020. – Vol. 6. – P. 225-235. doi: 10.3233/BLC-200277.
6. Wolfe, A.J. "Sterile Urine" and the Presence of Bacteria / A.J. Wolfe, L. Brubaker // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol. 68. – P. 173-174. doi: 10.1016/j.eururo.2015.02.041.
7. Brubaker, L. The urinary microbiota: A paradigm shift for bladder disorders? / L. Brubaker, A. Wolfe // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 28. – P. 407-412. doi: 10.1097/GCO.0000000000000298.
8. The microbiome and host mucosal interactions in urinary tract diseases / B. Jones-Freeman [et al.] // *Mucosal Immunol.* – 2021. – Vol. 14. – P. 779-792. doi: 10.1038/s41385-020-00372-5.
9. El-Deeb, O.S. The interplay between microbiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide, Transforming growth factor beta/SMAD signaling and inflammasome activation in chronic kidney disease patients: A new mechanistic perspective / O.S. El-Deeb, M.M. Atef, Y.M. Hafez // *J. Cell. Biochem.* – 2019. – Vol. 120. – P. 14476-14485. doi: 10.1002/jcb.28707.
10. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury / D.E. Fouts [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2012. – Vol. 10. – P. 174. doi: 10.1186/1479-5876-10-174.
11. Abernethy, M.G. The bladder microbiome and interstitial cystitis: Is there a connection? / M.G. Abernethy, A. Tsuei // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2021. – Vol. 33. – P. 469-473. doi: 10.1097/GCO.0000000000000747
12. Sex-specific Alterations in the Urinary and Tissue Microbiome in Therapy-naive Urothelial Bladder Cancer Patients / F. Pederzoli [et al.] // *Eur. Urol. Oncol.* – 2020. – Vol. 3. – P. 784-788
13. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury / D.E. Fouts [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2012. – Vol. 10. – P. 174.
14. Changes in Urinary Microbiome Populations Correlate in Kidney Transplants with Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy Documented in Early Surveillance Biopsies / B.D. Modena [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2017. – Vol. 17. – P. 712-723.
15. The urinary microbiota of men and women and its changes in women during bacterial vaginosis and antibiotic treatment / C. Gottschick [et al.] // *Microbiome*. – 2017. – Vol. 5. – P. 99. doi: 10.1186/s40168-017-0305-3.
16. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies / FH van Osch [et al.] // *Int J Epidemiol.* – 2016. – Vol. 45: DOI: 10.1093/ije/dyw044; 867
17. Can Smoking Cause Differences in Urine Microbiome in Male Patients With Bladder Cancer? / Ma Wenchao [et al.] // *A Retrospective Study*. – 2021 DOI: 10.3389/fonc.2021.677605 – 1-3
18. The inflammatory microenvironment and the urinary microbiome in the initiation and progression of bladder cancer / X. Huang [et al.] // *Genes Dis.* – 2020, Oct.13. – Vol. 8, N 6. – P.781-797. doi: 10.1016/j.gendis.2020.10.002.
19. The discovery of bacterial biofilm in patients with muscle invasive bladder cancer / N. Nadler [et al.] // *APMIS*. – 2021. – Vol. 129. – P. 265-270. doi: 10.1111/apm.13097. P. 3-4
20. Role of chronic E. coli infection in the process of bladder cancer- an experimental study / H. El-Mosalamy [et al.] // *Infect. Agents Cancer*. – 2012. – Vol. 7. – P. 19. doi: 10.1186/1750-9378-7-19.
21. Cytotoxic necrotizing factor 1 promotes bladder cancer angiogenesis through activating RhoC / Y. Guo [et al.] // *FASEB J.* – 2020. – Vol. 34. – P. 7927-7940.
22. Investigating the association between the urinary microbiome and bladder cancer: An exploratory study / A.A. Hussein [et al.] // *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* – 2021. – Vol. 39. – P. 370.e9-370.e19. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.12.011.
23. Urinary microbiota—A potential biomarker and therapeutic target for bladder cancer / H. Bi [et al.] // *J. Med. Microbiol.* – 2019. – Vol. 68. – P. 1471-1478. doi: 10.1099/jmm.0.001058
24. Alterations in Urobiome in Patients With Bladder Cancer and Implications for Clinical Outcome: A Single-Institution Study. / J. Zeng [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 555508. doi: 10.3389/fcimb.2020.555508.
25. Deciphering the influence of urinary microbiota on FoxP3+ regulatory T cell infiltration and prognosis in Chinese patients with non-muscle-invasive bladder cancer / Y. Qiu [et al.] // *Hum. Cell.* – 2022. – Vol. 35. – P. 511-521. doi: 10.1007/s13577-021-00659-0.
26. Profiling the urinary microbiota in male patients with bladder cancer in China / P. Wu [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2018. – Vol. 8. – P. 167. doi: 10.3389/fcimb.2018.00167.
27. Association of the commensal urinary microbiome with response to Bacillus Calmette-Guérin (BCG) immunotherapy in nonmuscle invasive bladder cancer / R.F. Sweis [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol. 37. – P. 423. doi: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.423
28. The effect of BCG intravesical therapy and recurrence on PDL1 expression in non-invasive bladder cancers / M. Hurwitz [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – P. e15504.
29. Urogenital Microbiota: Potentially Important Determinant of PD-L1 Expression in Male Patients with Non-muscle Invasive Bladder Cancer / C. Chen [et al.] // *BMC Microbiol.* – 2022. – Vol. 22. – P. 7. doi: 10.1186/s12866-021-02407-8.

REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71:209-249. (in Engl) doi: 10.3322/caac.21660
2. GLOBOCAN 2022: Bladder cancer 9th most common worldwide: URL: https://worldbladdercancer.org/news_events/globocan-2022-bladder-cancer-is-the-9th-most-commonly-diagnosed-worldwide/ (in Engl)
3. Inamura K. Bladder Cancer: New Insights into Its Molecular Pathology. *Cancers*. 2018;10:100. (in Engl) doi: 10.3390/cancers10040100.
4. Berdik C. Unlocking bladder cancer. *Nature*. 2017;551:34-35. (in Engl) doi: 10.1038/551S34a.
5. Andolfi C., Bloodworth J.C., Papachristos A., Sweis R.F. The Urinary Microbiome and Bladder Cancer: Susceptibility and Immune Responsiveness. *Bladder Cancer*. 2020;6:225-235. (in Engl) doi: 10.3233/BLC-200277.
6. Wolfe A.J., Brubaker L. "Sterile Urine" and the Presence of Bacteria. *Eur. Urol.* 2015;68:173-174. (in Engl) doi: 10.1016/j.eururo.2015.02.041.
7. Brubaker L., Wolfe A. The urinary microbiota: A paradigm shift for bladder disorders? *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2016;28:407-412. (in Engl) doi: 10.1097/GCO.0000000000000298.
8. Jones-Freeman B., Chonwerawong M., Marcelino V.R., Deshpande A.V., Forster S.C., Starkey M.R. The microbiome and host mucosal interactions in urinary tract diseases. *Mucosal Immunol.* 2021;14:779-792. (in Engl) doi: 10.1038/s41385-020-00372-5.
9. El-Deeb O.S., Atef M.M., Hafez Y.M. The interplay between microbiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide, Transforming growth factor beta/SMAD signaling and inflammasome activation in chronic kidney disease patients: A new mechanistic perspective. *J. Cell. Biochem.* 2019;120:14476-14485. (in Engl) doi: 10.1002/jcb.28707.
10. Fouts D.E., Pieper R., Szpakowski S., Pohl H., Knoblach S., Suh M.J., Huang S.T., Ljungberg I., Sprague B.M., Lucas S.K., et al. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury. *J. Transl. Med.* 2012;10:174. (in Engl) doi: 10.1186/1479-5876-10-174.
11. Abernethy M.G., Tsuei A. The bladder microbiome and interstitial cystitis: Is there a connection? *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2021;33:469-473. (in Engl) doi: 10.1097/GCO.0000000000000747

12. Pederzoli F., Ferrarese R., Amato V., Locatelli I., Alchera E., Luciano R., Nebuloni M., Briganti A., Gallina A., Colombo R., et al. Sex-specific Alterations in the Urinary and Tissue Microbiome in Therapy-naive Urothelial Bladder Cancer Patients. *Eur. Urol. Oncol.* 2020;3:784–788 (in Engl)
13. Fouts D.E., Pieper R., Szpakowski S., Pohl H., Knoblach S., Suh M., Huang S., Ljungberg I., Sprague B.M., Lucas S.K., et al. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury. *J. Transl. Med.* 2012;10:174. (in Engl)
14. Modena B.D., Milam R., Harrison F., Cheeseman J.A., Abecassis M.M., Friedewald J.J., Kirk A.D., Salomon D.R. Changes in Urinary Microbiome Populations Correlate in Kidney Transplants with Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy Documented in Early Surveillance Biopsies. *Am. J. Transplant.* 2017;17:712–723. (in Engl)
15. Gottschick C., Deng Z.L., Vital M., Masur C., Abels C., Pieper D.H., Wagner-Döbler I. The urinary microbiota of men and women and its changes in women during bacterial vaginosis and antibiotic treatment. *Microbiome.* 2017;5:99. (in Engl) doi: 10.1186/s40168-017-0305-3.
16. van Osch FH, Jochems SH, van Schooten FJ, Bryan RT, Zeegers MP. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *Int J Epidemiol.* 2016;45: DOI: 10.1093/ije/dyw044; 867 (in Engl)
17. Wenchao Ma, Wentao Zhang, Liliang Shen, Ji Liu, Fuhang Yang, Niraj Maskey, Hong Wang, Junfeng Zhang1, Yang Yan, Xudong Yao. Can Smoking Cause Differences in Urine Microbiome in Male Patients With Bladder Cancer? A Retrospective Study. 2021 DOI: 10.3389/fonc.2021.677605 – 1-3 (in Engl)
18. Huang X, Pan T, Yan L, Jin T, Zhang R, Chen B, Feng J, Duan T, Xiang Y, Zhang M, Chen X, Yang Z, Zhang W, Ding X, Xie T, Sui X. The inflammatory microenvironment and the urinary microbiome in the initiation and progression of bladder cancer. *Genes Dis.* 2020 Oct 13;8(6):781–797. (in Engl) doi: 10.1016/j.gendis.2020.10.002. P. 783
19. Nadler N., Kvich L., Bjarnsholt T., Jensen J.B., Gögenur I., Azawi N. The discovery of bacterial biofilm in patients with muscle invasive bladder cancer. *APMIS.* 2021;129:265–270. doi: 10.1111/apm.13097. P. 3-4 (in Engl)
20. El-Mosalamy H., Salman T.M., Ashmawey A.M., Osama N. Role of chronic E. coli infection in the process of bladder cancer- an experimental study. *Infect. Agents Cancer.* 2012;7:19. (in Engl) doi: 10.1186/1750-9378-7-19.
21. Guo Y., Wang J., Zhou K., Lv J., Wang L., Gao S., Keller E.T., Zhang Z.S., Wang Q., Yao Z. Cytotoxic necrotizing factor 1 promotes bladder cancer angiogenesis through activating RhoC. *FASEB J.* 2020;34: P 7927–7940. (in Engl)
22. Hussein A.A., Elsayed A.S., Durrani M., Jing Z., Iqbal U., Gomez E.C., Singh P.K., Liu S., Smith G., Tang L., et al. Investigating the association between the urinary microbiome and bladder cancer: An exploratory study. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 2021;39:370.e9–370.e19. (in Engl) doi: 10.1016/j.urolonc.2020.12.011.
23. Bi H., Tian Y., Song C., Li J., Liu T., Chen Z., Chen C., Huang Y., Zhang Y. Urinary microbiota—A potential biomarker and therapeutic target for bladder cancer. *J. Med. Microbiol.* 2019;68:1471–1478. (in Engl) doi: 10.1099/jmm.0.001058
24. Zeng J., Zhang G., Chen C., Li K., Wen Y., Zhao J., Wu P. Alterations in Urobiome in Patients With Bladder Cancer and Implications for Clinical Outcome: A Single-Institution Study. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020;10:555508. (in Engl) doi: 10.3389/fcimb.2020.555508.
25. Qiu Y., Gao Y., Chen C., Xie M., Huang P., Sun Q., Zhou Z., Li B., Zhao J., Wu P. Deciphering the influence of urinary microbiota on FoxP3+ regulatory T cell infiltration and prognosis in Chinese patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Hum. Cell.* 2022;35:511–521. (in Engl) doi: 10.1007/s13577-021-00659-0.
26. Wu P., Zhang G., Zhao J., Chen J., Chen Y., Huang W., Zhong J., Zeng J. Profiling the urinary microbiota in male patients with bladder cancer in China. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018;8:167. (in Engl) doi: 10.3389/fcimb.2018.00167.
27. Sweis R.F., Golan S., Barashi N., Hill E., Andolfi C., Wertz R.P., Bloodworth J., Steinberg G.D. Association of the commensal urinary microbiome with response to Bacillus Calmette-Guérin (BCG) immunotherapy in nonmuscle invasive bladder cancer. *J. Clin. Oncol.* 2019;37:423. (in Engl) doi: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.423
28. Hurwitz M, Adeniran A, Yao X, Hafez N, Schalper K, Rimm D, Petrylak D. The effect of BCG intravesical therapy and recurrence on PDL1 expression in non-invasive bladder cancers. *J Clin Oncol.* 2015;33:e15504. (in Engl)
29. Chen C., Huang Z., Huang P., Li K., Zeng J., Wen Y., Li B., Zhao J., Wu P. Urogenital Microbiota: Potentially Important Determinant of PD-L1 Expression in Male Patients with Non-muscle Invasive Bladder Cancer. *BMC Microbiol.* 2022;22:7. doi: 10.1186/s12866-021-02407-8. (in Engl)

УДК 575

© Коллектив авторов, 2024

Ю.В. Шарифьянова, К.И. Еникеева, Г.А. Рафикова, А.А. Ванзин, Л.И. Калимуллина
**МИКРОРНК КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ НЕИНВАЗИВНЫЕ
 ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Рак мочевого пузыря представляет собой распространенное, агрессивное и до сих пор труднопрогнозируемое заболевание. Установление точных неинвазивных диагностических маркеров в анализах мочи и крови при раке мочевого пузыря значительно облегчила бы выявление и ведение заболевания с высокой частотой рецидивов и прогрессирования. В качестве нового диагностического инструмента можно рассматривать микроРНК, обширная потенциальная роль которых, была идентифицирована во многих аспектах канцерогенеза.

Целью данной статьи являлся обзор результатов научных исследований для оценки диагностической ценности микроРНК как неинвазивных биомаркеров рака мочевого пузыря.

Заключение. Диагностический потенциал микроРНК в моче и в сыворотке крови обуславливает их перспективность как альтернативных биомаркеров.

Ключевые слова: микроРНК, диагностические биомаркеры, рак мочевого пузыря.

Yu.V. Sharifyanova, K.I. Enikeeva, G.A. Rafikova, A.A. Vanzin, L.I. Kalimullina
**MICRONAS AS POTENTIAL NON-INVASIVE
 DIAGNOSTIC BIOMARKERS OF BLADDER CANCER**

Bladder cancer is a common, aggressive and still difficult to predict disease. The development of accurate, noninvasive urine and blood tests for bladder cancer would greatly facilitate the detection and management of a disease with a high rate of recurrence and progression. MicroRNAs, whose extensive potential roles have been identified in many aspects of carcinogenesis, can be con-

sidered as a new diagnostic tool. The wide distribution of many microRNAs in urine and blood makes it possible to use them as promising non-invasive diagnostic tumor markers.

The purpose of this article was to review the results of scientific studies to evaluate the diagnostic value of microRNAs as non-invasive biomarkers of bladder cancer.

Conclusion. The diagnostic potential of urinary and serum miRNA expression values represents a promising alternative biomarker.

Key words: microRNA, diagnostic biomarkers, bladder cancer.

Рак мочевого пузыря (РМП) является одним из наиболее распространенных видов рака во всем мире, поражающих мочеполовую систему у взрослых [1]. По распространенности РМП занимает 10 место в мире и встречается примерно в четыре раза чаще у мужчин, чем у женщин. В 2020 году в мире было зарегистрировано 573 278 новых диагностированных случаев РМП, что привело к 212 536 смертям от РМП [2]. Курение табака остается основным фактором риска, на долю которого приходится примерно 50% случаев. Далее следуют воздействия профессиональных канцерогенов и канцерогенов окружающей среды [3].

В РФ на долю РМП приходится 2,7% от всех злокачественных новообразований. В 2021 году количество впервые выявленных случаев РМП составило 15 609 [4].

Рак мочевого пузыря имеет различные молекулярные подтипы с множеством патогенетических путей в зависимости от того, является ли заболевание немышечно-инвазивным NMIBC (Non-muscle Invasive Bladder Cancer) или мышечно-инвазивным MIBC (muscle Invasive Bladder Cancer). Около 70-80% случаев РМП диагностируется как NMIBC и 20-30% как MIBC. Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря ассоциируется с более высоким уровнем смертности, что обусловлено частым рецидивированием и склонностью опухоли к метастазированию [1]. Поскольку у 10-30% пациентов NMIBC прогрессирует до инвазивного заболевания, ранняя диагностика и раннее выявление рецидива очень важны [3,4]. Раннее выявление означает лучший прогноз заболевания. Таким образом, для улучшения результатов лечения пациентов необходимы эффективные и мало-затратные методы диагностики.

В настоящее время выявление РМП требует от пациентов прохождения неприятной и дорогостоящей цистоскопии и биопсии, которые часто сопровождаются рядом побочных эффектов, таких как резь, боль, развитие инфекционных заболеваний. На данный момент также не решена проблема достоверности результатов проведенной цистоскопии. Цитологическое исследование осадка мочи является стандартным неинвазивным методом диагностики и мониторинга при раке мочевого пузыря. Этот метод имеет высокую специфичность (94%), в то время как высокая чув-

ствительность (84%) прослеживается только при высокой злокачественности опухоли [5,6].

Таким образом, необходима разработка новых диагностических методов для первоначального выявления и наблюдения как при MIBCs, так и при NMIBCs. По этим причинам было разработано множество неинвазивных тестов для диагностики рака мочевого пузыря. В настоящее время одобрено несколько молекулярных тестов для диагностики РМП на образцах мочи (набор для тестирования NMP22, тесты Nbl22 BladderCheck Test, ВТА (Bladder tumor antigen) и UroVysion, ImmunoCyt/uCyt+). Однако чувствительность, специфичность и диагностическая точность этих анализов все еще недостаточны, и для их улучшения в клинике необходимо внедрять новые молекулярные маркеры [4,7]. В настоящее время ведется поиск альтернативных биомаркеров, которые могли бы преодолеть эти недостатки.

Целью данной статьи являлся обзор результатов научных исследований для оценки диагностической ценности микроРНК как неинвазивных биомаркеров РМП.

Диагностические тест-системы и малоинвазивные биомаркеры. В данный момент на международном биохимическом рынке представлены несколько диагностических систем, применяемых при РМП. К примеру, разработан метод определения в моче специфического антигена ВТА с чувствительностью 50-60% и специфичностью 72% [8]. У метода определения белка ядерного матрикса NMP22 общая чувствительность и специфичность составляют 81,3% и 92% соответственно [9]. Чувствительность данных тест-систем выше, чем у цитологических тестов при опухолях низкой степени злокачественности, но уровень специфичности низок, что не позволяет отказаться от цистоскопии. Также при опухолях 3-й степени чувствительность этих анализов примерно на 25% ниже, чем у рутинной цитологии [10].

В попытке преодолеть эти проблемы Y. Fradet и С. Lockhard разработали тест «ImmunoCyt», используя новый подход в сочетании цитологии и иммунофлуоресцентного анализа. Данный тест обнаруживает клеточные маркеры, специфичные для рака мочевого пузыря, в отслоившихся клетках переходного эпителия с помощью 3-х флуоресцентных мо-

ноклональных антител. Показатели общей чувствительности и специфичность теста ImmunoCyt составляют 62–85% и 74–93% соответственно [11,12].

В ряде исследований был показан высокий уровень корреляции продуктов деградации фибриногена мочи (FDP) и РМП. Общая чувствительность составляет 52%, а специфичность – 91%. Однако тест не имел массового применения [13,14].

Относительно широкое распространение получила методика детекции хромосомных перестроек с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Наиболее известным тестом этой группы является UroVysion, который состоит из флуоресцентно-меченных ДНК-зондов, прикрепленных к прицентромерным областям хромосом 3,7,17 и к полосе 9p21 гена-супрессора опухоли P16, который был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в 2001 и 2005 годах соответственно для анализа мочи [15]. Значение общей чувствительности и специфичности варьирует от 68 до 100% и от 65 до 96% соответственно [16].

Подводя небольшой итог, можно сказать, что чувствительность и специфичность неинвазивных диагностических тестовых систем все еще неоптимальны. Необходимо разрабатывать новые типы анализов. Маркеры на основе ДНК и РНК в жидкостях организма, таких как кровь и моча, являются многообещающими потенциальными маркерами в диагностике, прогнозировании и мониторинге урологических злокачественных новообразований.

МикроРНК как диагностический маркер онкологических заболеваний. МикроРНК (миРНК) представляют собой серию коротких (обычно длиной около 22 нуклеотидов) небелковых кодирующих РНК-регуляторов, участвующих в многочисленных биологических процессах. Посттранскрипционная регуляция генной экспрессии происходит путем связывания миРНК с целевыми мРНК, вызывая этим деградацию или транскрипционное подавление последних [17].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что дисрегуляция миРНК играет важную роль во многих заболеваниях человека, включая рак. Приблизительно 50% человеческих миРНК, кодирующихся в геномных регионах, часто изменяются при раке [18,19].

МиРНК существуют свободно или внутри внеклеточных пузырьков, выделяемых в основном опухолевыми клетками в жидкости организма [20]. МиРНК могут широко присутствовать в плазме, сыворотке и моче,

поскольку они защищены от деградации РНКаз некоторыми мембраносекретируемыми везикулами и/или вместе с РНК-связывающими белками [21].

В последнее время миРНК стали рассматриваться как высоко тканеспецифичные биомаркеры с потенциальной возможностью клинического применения, причем не только в качестве диагностических маркеров, но и в качестве прогностических предикторов для многих видов рака [22].

Диагностическая точность миРНК была широко оценена, и появляющиеся данные показали многообещающие результаты, но возможное применение и валидность миРНК в диагностике РМП остаются спорными. Исследования по использованию миРНК в качестве диагностического инструмента РМП показали широкий диапазон значений чувствительности и специфичности. Такие вариации могут быть результатом различий в типах, профилированных миРНК в тестируемых образцах. Кроме того, диагностическая точность профилирования миРНК между одиночными и множественными миРНК показала значительные различия [23].

Таким образом, изучение вопроса значимости миРНК в диагностике остается актуальным по сей день.

Биомаркеры на основе миРНК, обнаруженные в моче. Надосадочная жидкость в моче является удобным источником биомаркеров рака мочевого пузыря. Во-первых, моча содержит меньшее количество белков, чем кровь, что уменьшает влияние белков при выделении РНК. Во-вторых, поскольку моча, скорее всего, контактирует со злокачественным новообразованием в урологической системе до выделения, содержание в ней миРНК часто отражает состояние заболевания, представленное в опухолевой ткани [24].

Однако миРНК в супернатанте мочи является внеклеточной и происходит в основном из микровезикул, экстрадированных с поверхности клеток, а также из системной циркуляции через гломерулярную фильтрацию [25-27].

К примеру, в одном из исследований было показано, что внеклеточная miR-214 в моче является перспективным биомаркером для стратификации опухоли, ранней диагностики и прогностической оценки рака мочевого пузыря. Выявлено, что уровень экспрессии бесклеточного miR-214 был ниже в образцах мочи 192 пациентов с раком мочевого пузыря, чем в 169 образцах контрольной группы. Таким образом, недостаточно экспрессирован-

ный внеклеточный miR-214 в моче может быть достоверно связан с более высокой стадией опухоли [28].

Была проанализирована диагностическая ценность девяти miРНК, ассоциированных с раком мочевого пузыря (miR-21, -96, -125b, -126, -145, -183, -205, -210, -221). Уровень экспрессии оценили методом количественной ПЦР в осадке мочи 104 пациентов с первичным РМП и 46 лиц контрольной группы. Наилучшая комбинация четырех малых РНК, включающая miR-125b, -145, -183 и -221, дала чувствительность 73,1%, специфичность 95,7%. В сочетании с цитологическим исследованием мочи чувствительность удалось увеличить почти на 8%. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о диагностическом потенциале miR-125b, -145, -183 и -221 для неинвазивного выявления РМП в моче [29].

Также в одной из работ авторы сравнили корреляцию 4 miРНК (106b-3p, 130b-3, 145-3p и 199a-5p) с РМП в сыворотке крови и в моче. miR-145-3p была достоверно недостаточно экспрессирована в моче ($p=0,0111$) по сравнению с контрольной группой. Сверхэкспрессия наблюдалась для miR-199a-5p, тестированной в моче ($p=0,0262$), и для miR-106b-3p как в моче, так и в сыворотке ($p=0,0262$ и $p=0,0149$ соответственно). Таким образом, использование miR-106b-3p, 199a-5p и 145-3p для диагностики РМП имеет диагностический потенциал [30].

Основной пул исследований был проведен благодаря качественной и количественной оценок miРНК в моче с использованием полимеразных цепных реакций (ПЦР). Однако применение секвенирования следующего поколения miРНК позволило углубить представление об изменении уровня экспрессии ассоциированных с онкологией miРНК, расширить и сопоставить свои результаты с базами данных. Например, база данных Атлас генома рака (TCGA) генерирует и анализирует данные NGS по всему геному при различных типах рака. Профили miРНК из мочи были получены у 10 пациентов с раком мочевого пузыря и 10 здоровых лиц контрольной группы с помощью секвенирования следующего поколения. Были идентифицированы 50 miРНК мочи, которые дифференциально экспрессировались при раке мочевого пузыря по сравнению с контрольной группой. Дополнительный анализ общедоступной базы данных показал, что уровень let-7b-5p, miR-149-5p, miR-146a-5p, miR-193a-5p и miR-423-5p был значительно повышен при раке мочевого пузыря по сравнению с соответствующими со-

седними нормальными тканями. Кроме того, высокая экспрессия miR-149-5p и miR-193a-5p коррелировала с низкой общей выживаемостью пациентов с раком мочевого пузыря [31].

Кроме того, L. Du и группа исследователей провели полногеномный анализ miРНК методом глубокого секвенирования с последующим двумя фазами количественного ПЦР-анализа в реальном времени. Был проанализирован профиль малых РНК в супернатанте мочи у 276 пациентов с РМП и 276 контрольной группы, из которых выявили группу дифференциально экспрессируемых miРНК, включившую miR-7-5p, miR-22-3p, miR-29a-3p, miR-126-5p, miR-200a-3p, miR-375 и miR-423-5p. Исследование уровня экспрессии этих miРНК в моче позволило точно диагностировать рак мочевого пузыря со значениями AUC 0,923 - 0,916 [32].

Таким образом, наибольшую диагностическую ценность имеет применение комбинированной панели miРНК или комбинирование различных методов в сочетании с анализом экспрессии онкозначимых miРНК.

Биомаркеры на основе miРНК, обнаруженных в крови. Циркулирующие miРНК, которые стабильно присутствуют в периферической крови, привлекают все большее внимание в связи с их потенциальным использованием в качестве маркеров в диагностике, прогнозировании и непрерывном мониторинге раковых заболеваний [33].

В исследовании W. Yibing было показано, что сверхэкспрессия miR-373 может способствовать пролиферации, миграции и инвазии раковых клеток мочевого пузыря путем усиления регуляции EGFR. Высокий уровень экспрессии miR-373 в сыворотке крови был выявлен у пациентов с раком мочевого пузыря ($n=55$) по сравнению со здоровыми контрольными группами ($n=45$), что может послужить хорошим диагностическим инструментом в будущем [34].

Другим miРНК для диагностики РМП может послужить miR-101. Сывороточный уровень miR-101 у 122 больных раком мочевого пузыря был снижен по сравнению с 110 здоровыми добровольцами, что показало AUC 0,884, чувствительность – 82,0% и специфичность – 80,9% [35].

В качестве потенциального диагностического маркера рака мочевого пузыря может быть использован miR-19a, который был повышен в плазме у 50 пациентов с раком мочевого пузыря по сравнению с 50 образцами контроля. Также в исследовании была доказана роль miR-19a как онкогенной miРНК при

раке мочевого пузыря, значительно усиливающей регуляцию канцерогенеза рака мочевого пузыря [36].

Наибольшую ценность имеют диагностические панели, включающие профиль комбинации онкоассоциированных миРНК, так как это увеличивает стабильность и информативность данного метода. Был определен профиль пяти миРНК miR-451a, miR-381-3p, miR-223-3p, miR-142-5p и miR-27b-3p, которые отличались дифференциальной экспрессией в образцах сыворотки крови у 112 пациентов с РМП и у 112 здоровых лиц контрольной группы. По результатам полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-qPCR) была сконструирована диагностическая панель из miR-27b-3p, miR-381-3p и miR-451a с чувствительностью и специфичностью этой сигнатуры 86,90% и 77,38% соответственно [37].

В одном из исследований была составлена диагностическая панель из дифференциально-экспрессируемых миРНК, которые были проанализированы в образцах сыворотки крови у 112 пациентов с РМП и у 112 здоровых лиц контрольной группы. Для создания панели было отобрано три миРНК miR-125b-5p, miR-182-5p и miR-200c-3p, чувствительность и специфичность комбинации которых составила 91,67% и 92,5% соответственно [38].

Скрининг миРНК на основе сыворотки крови является удобным и широко применяемым неинвазивным методом диагностики. Экспрессия пяти миРНК (miR-106a-5p, miR-145-5p, miR-132-3p, miR-7-5p и miR-148b-3p) в сыворотке крови были изменены у 137 пациентов с РМП по сравнению с группой контроля из 127 человек. Были отобраны три миРНК по способности диагностировать РМП: miR-132-3p (чувствительность =68,29%, специфичность =81,71%), miR-7-5p (чувствительность =59,76%, специфичность =84,15%)

и miR-148b-3p (чувствительность 81,71%, специфичность 71,95%). Комбинированное применение этих миРНК-кандидатов с параллельным тестированием – могло бы улучшить диагностическую ценность (чувствительность = 90,24%, специфичность =81,71%). BNC2, GAS7 и NTRK2, рассматриваемые как гены-мишени панели из трех миРНК, могут играть важную роль в процессе развития РМП [39].

Из вышеуказанного следует, что информативность анализа спектра миРНК в сыворотке крови имеет ценность в качестве нового диагностического биомаркера РМП. Использование комбинации маркеров увеличивает диагностическую ценность по сравнению с использованием каждого маркера по отдельности.

Заключение

В одной из обзорных работ был приведен анализ большой группы миРНК, задействованных во многих аспектах канцерогенеза, влияющих на агрессивность опухоли [40]. На примере рака простаты показано, что агрессивность опухоли отдельно изученных регионов России имеет высокое значение, что обуславливает существенную важность поиска биомаркеров, определяющих наиболее агрессивные формы заболевания [41]. Это имеет первостепенное значение для развития новых способов ранней диагностики заболевания, так как диагностический потенциал уровня экспрессии миРНК в моче и в сыворотке крови представляет собой перспективный вид альтернативных биомаркеров. Проведено немало исследований, доказывающих точность, стабильность и доступность миРНК в качестве биомаркеров. Вместе с тем на данный момент не установлена их клиническая значимость. Тем не менее наука и медицина не стоят на месте, что предполагает внедрение новых тестов в широкую клиническую практику в ближайшие несколько лет.

Сведения об авторах статьи:

Шарифьянова Юлия Вакилевна – м.н.с. лаборатории иммунологии Института урологии и клинической онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450059, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: wene28@mail.ru.

Еникеева Кадрия Ильдаровна – зав. лабораторией иммунологии Института урологии и клинической онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450059, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: kienikeeva@bashgmu.ru.

Рафикова Гузель Альбертовна – м.н.с. лаборатории иммунологии Института урологии и клинической онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450059, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: garafikova@bashgmu.ru.

Ванзин Александр Александрович – ассистент кафедры гигиены ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Alex.vanzin47@icloud.com.

Калимуллина Лилия Ильгизовна – м.н.с. лаборатории иммунологии Института урологии и клинической онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450059, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: lilia.kalim@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Key Statistics for Bladder Cancer [электронный ресурс]. URL: <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/about/key-statistics.html> (дата обращения 13 марта 2024).
2. Siegel, R. Cancer statistics, 2018. / R. Siegel, K. Miller, A. Jemal // A Cancer J Clinicians. – 2018. – Vol. 68, №1. – P. 7-30.
3. Epidemiology, Screening, and Prevention of Bladder Cancer / N. Lobo [et al.] // European Urology Oncology. – 2022. – Vol. 5, № 6. – P. 628-639.
4. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016 / M. Babjuk [et al.] // European Urology. – 2017. – Vol. 71, №3. – P. 447-461.

5. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer / F. Yafi [et al.] // *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. – 2015. – Vol. 33, № 2. – P. 66.e25-66.
6. The Use of Biomarkers for Bladder Cancer Diagnosis and Surveillance. MRMC / B. Grubmüller [et al.] // – 2016. – Vol. 16, №18. – P. 1444-1449.
7. Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline. / S. Chang [et al.] // *Journal of Urology*. – 2016. – Vol 196, № 4. – P.1021-1029.
8. Significance of the BTA Test in Bladder Cancer: A Multicenter Trial / N. Miyayama [et al.] // *Int J of Urology*. –1997. – Vol. 4, №6. – P. 557-560.
9. Usefulness of NMP22 as an adjunct to a typical urine cytology and low-grade urothelial carcinoma / V. Arora [et al.] // *Diagnostic Cytopathology*. –2010. – Vol. 38, №11. – P. 788-790.
10. Can urine bound diagnostic tests replace cystoscopy in the management of bladder cancer? / H.Wiener [et al.] // *Journal of Urology*. – 1998. – Vol. 159, №6. – P. 1876-1880.
11. Fradet Y. Performance characteristics of a new monoclonal antibody test for bladder cancer: ImmunoCyt trade mark / Y. Fradet, C. Lockhard // *Can J Urol*. –1997. – Vol. 4, № 3. – P. 400-405.
12. uCyt+/ImmunoCytTM in the detection of recurrent urothelial carcinoma: An update on 1991 analyses / Mian C. [et al.] // *Cancer*. – 2006. – Vol. 108, № 1. – P. 60-65.
13. Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer / S. Ramakumar [et al.] // *J Urol*. – 1999. – Vol.161, № 2. – P. 388-394.
14. Significance of Urinary Fibrin/Fibrinogen Degradation Products in Renal Diseases Measured by a Highly Sensitive ELISA / T. Shibata [et al.] // *Nephron*. – 1995. – Vol. 69, № 1. – P. 54-58.
15. A comparison of cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of urothelial carcinoma. / K. Halling [et al.] // *Journal of Urology*. – 2000. – Vol. 164, № 5. – P. 1768-1775.
16. Multicenter evaluation of the role of UroVysion FISH assay in surveillance of patients with bladder cancer: does FISH positivity anticipate recurrence? / C. Seideman [et al.] // *World J Urol*. –2015. – Vol. 33, № 9 – P. 1309-1313.
17. Ebert M. Roles for MicroRNAs in Conferring Robustness to Biological Processes. / M. Ebert, P. Sharp // *Cell*. – 2012.–Vol.149, № 3– P.515
18. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers./ G. Calin [et al.]// *Proc Natl Acad Sci USA*. –2004 – Vol.101, № 9. – P.2999-3004.
19. MicroRNAs as oncogenes and tumor suppressors. /B. Zhang [et al.] // *Developmental Biology*. – 2007. – Vol. 302, №9. – P.11-12.
20. R.Etzioni Studies of prostate-cancer mortality: caution advised / R. Etzioni, E. Feuer // *The Lancet Oncology*. – 2008. – Vol. 9, №5 – P. 407-409.
21. MicroRNAs transported by exosomes in body fluids as mediators of intercellular communication in cancer / M.Rodriguez-dorantes [et al.] // *OTT*. – 2014. – P.1327.
22. Cell-free microRNAs in urine as diagnostic and prognostic biomarkers of bladder cancer /S. Yun [et al.] // *International Journal of Oncology*. – 2012. –Vol. 41, №5 – P.1871-1878.
23. Urine microRNAs as biomarkers for bladder cancer: a diagnostic meta-analysis / Q.Lu [et al.] // *OTT*. – 2015. – P. 2089.
24. Extracellular MicroRNAs in Urologic Malignancies: Chances and Challenges / X. Huang [et al.] // *IJMS*. – 2013. – Vol.14, № 7 – P.14785-14799.
25. Serum and Urinary Cell-free MiR-146a and MiR-155 in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. / G. Wang [et al.]// *J Rheumatol*. – 2010. – Vol. 37, №12 – P.2516-2522.
26. Expression of microRNAs in the Urine of Patients With Bladder Cancer /G. Wang [et al.] // *Clinical Genitourinary Cancer*.– 2012.– Vol.10, №2– P.106-113.
27. A translational study of urine miRNAs in acute myocardial infarction / Y. Cheng [et al.] // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2012 – Vol. 53, № 5 – P. 668-676.
28. Downregulation of urinary cell-free microRNA-214 as a diagnostic and prognostic biomarker in bladder cancer. / J. Wang [et al.] // *Journal of Surgical Oncology*. – 2015. – Vol. 111, №8 – P. 992-999.
29. Urinary MicroRNAs as Potential Markers for Non-Invasive Diagnosis of Bladder Cancer. / K. Erdmann [et al.] // *IJMS*. – 2020. – Vol. 21, №11 – P. 3814.
30. Expression profile of microRNAs (106b-3p, 130b-3, 145-3p, 199a-5p) in urine and serum samples from patients with the diagnosis of bladder cancer. / P.Kutwin [et al.] // *Pol Merkur Lekarski*. – 2021. – Vol.49, №290 – P. 103-107.
31. J. Lin Circulating miRNAs Act as Diagnostic Biomarkers for Bladder Cancer in Urine. / J. Lin, K. Tsai. // *IJMS*. – 2021. – Vol.22, № 8 – P. 4278.
32. Cell-free microRNA expression signatures in urine serve as novel noninvasive biomarkers for diagnosis and recurrence prediction of bladder cancer. /L.Du [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol.8, № 25 – P. 40832-40842.
33. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. / P. Mitchell [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2008. – Vol.105, №30 – P.10513 - 10519.
34. miRNA-373 promotes urinary bladder cancer cell proliferation, migration and invasion through upregulating epidermal growth factor receptor. / Y. Wang [et al.] // *Exp Ther Med*. – 2019. – Vol. 17, N 2. – P. 1190-1195
35. MiR-101 acts as a novel biomarker in the diagnosis of bladder carcinoma. / X. Chen [et al.] // *Medicine*. – 2019. – Vol. 98, №26 – P. e16051.
36. miR-19a acts as an oncogenic microRNA and is up-regulated in bladder cancer. / Y. Feng [et al.]// *J Exp Clin Cancer Res*. – 2014. – Vol.33, №1 – P. 67.
37. A serum miRNAs signature for early diagnosis of bladder cancer. / Z. Yu [et al.] // *Annals of Medicine*. – 2023. – Vol. 55, №1 – P. 736-745.
38. Diagnostic panel of serum miR-125b-5p, miR-182-5p, and miR-200c-3p as non-invasive biomarkers for urothelial bladder cancer. / Z. Wen [et al.] // *Clin Transl Oncol*. – 2022. – Vol. 24, №5 – P. 909-918.
39. Identification of a three-miRNA panel in serum for bladder cancer diagnosis by a diagnostic test. / Li R. [et al.] // *Transl Cancer Res TCR*. – 2022. – Vol.11, № 5 – P. 1005-1016.
40. Gujrati H., Ha S., Wang B.-D. Deregulated microRNAs Involved in Prostate Cancer Aggressiveness and Treatment Resistance Mechanisms// *Cancers*, 2023, 15(12):3140.
41. Медицина: база данных / ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2024. Данные в формате excel. URL : <https://new.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=948fe7e2976a394709b0aaacda5095b8e> (дата обращения: 22.07.2024). Режим доступа: для зарегистрированных пользователей

REFERENCES

1. Key Statistics for Bladder Cancer. [electronic resource] <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/about/key-statistics.html> (Accessed March 13, 2024). (in Engl)
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA A Cancer J Clinicians*. 2018;68(1):7-30. (in Engl)
3. Lobo N, Afferi L, Moschini M, [et al.] Epidemiology, Screening, and Prevention of Bladder Cancer. *European Urology Oncology*. 2022;5(6):628-639. (in Engl)
4. Babjuk M, Böhle A, Burger M, [et al.] EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *European Urology*. 2017;71(3):447-461. (in Engl)
5. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2015;33(2):66.e25-66. (in Engl)

6. Grubmüller B, Roupert M, Briganti A, F. Shariat S. The Use of Biomarkers for Bladder Cancer Diagnosis and Surveillance. *MRMC*. 2016;16(18):1444-1449. (in Engl)
7. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, [et al.] Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline. *Journal of Urology*. 2016;196(4):1021-1029. (in Engl)
8. Miyanaga N, Akaza H, Kameyama S, [et al.] Significance of the BTA Test in Bladder Cancer: A Multicenter Trial. *Int J of Urology*. 1997;4(6):557-560. (in Engl)
9. Arora VK, Sarungbam J, Bhatia A, Singh N, Agrawal V, Aggarwal S. Usefulness of NMP22 as an adjunct to a typical urine cytology and low-grade urothelial carcinoma. *Diagnostic Cytopathology*. 2010;38(11):788-790. (in Engl)
10. Wiener HG, Mian Ch, Haitel A, Pycha A, Schatzl G, Marberger M. Can urine bound diagnostic tests replace cystoscopy in the management of bladder cancer? *Journal of Urology*. 1998;159(6):1876-1880. (in Engl)
11. Fradet Y, Lockhard C. Performance characteristics of a new monoclonal antibody test for bladder cancer: ImmunoCyt trade mark. *Can J Urol*. 1997;4(3):400-405. (in Engl)
12. Mian C, Maier K, Comloj E, [et al.] uCyt+/ImmunoCyt™ in the detection of recurrent urothelial carcinoma: An update on 1991 analyses. *Cancer*. 2006;108(1):60-65. (in Engl)
13. Ramakumar S, Bhuiyan J, Besse JA, [et al.] Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. *J Urol*. 1999;161(2):388-394. (in Engl)
14. Shibata T, Magari Y, Perparim K, [et al.] Significance of Urinary Fibrin/Fibrinogen Degradation Products in Renal Diseases Measured by a Highly Sensitive ELISA. *Nephron*. 1995;69(1):54-58. (in Engl)
15. Halling KC, King W, Sokolova IA, [et al.] A comparison of cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of urothelial carcinoma. *Journal of Urology*. 2000;164(5):1768-1775. (in Engl)
16. Seideman C, Canter D, Kim P, [et al.] Multicenter evaluation of the role of UroVysion FISH assay in surveillance of patients with bladder cancer: does FISH positivity anticipate recurrence? *World J Urol*. 2015;33(9):1309-1313. (in Engl)
17. Ebert MS, Sharp PA. Roles for MicroRNAs in Conferring Robustness to Biological Processes. *Cell*. 2012;149(3):515-524. (in Engl)
18. Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, [et al.] Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(9):2999-3004. (in Engl)
19. Zhang B, Pan X, Cobb GP, Anderson TA. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Developmental Biology*. 2007;302(1):1-12. (in Engl)
20. Etzioni R, Feuer E. Studies of prostate-cancer mortality: caution advised. *The Lancet Oncology*. 2008;9(5):407-409. (in Engl)
21. Rodriguez-dorantes M, Romero-Cordoba S, Peralta-Zaragoza O, [et al.] MicroRNAs transported by exosomes in body fluids as mediators of intercellular communication in cancer. *OTT*. Published online July 2014:1327. (in Engl)
22. Yun SJ, Jeong P, Kim WT, [et al.] Cell-free microRNAs in urine as diagnostic and prognostic biomarkers of bladder cancer. *International Journal of Oncology*. 2012;41(5):1871-1878. (in Engl)
23. Lu Q, Cheng Y, Deng X, [et al.] Urine microRNAs as biomarkers for bladder cancer: a diagnostic meta-analysis. *OTT*. Published online August 2015:2089. (in Engl)
24. Huang X, Liang M, Dittmar R, Wang L. Extracellular MicroRNAs in Urologic Malignancies: Chances and Challenges. *IJMS*. 2013;14(7):14785-14799. (in Engl)
25. Wang G, Tam LS, Li EKM, [et al.] Serum and Urinary Cell-free MiR-146a and MiR-155 in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2010;37(12):2516-2522. (in Engl)
26. Wang G, Chan ESY, Kwan BCH, [et al.] Expression of microRNAs in the Urine of Patients With Bladder Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2012;10(2):106-113. (in Engl)
27. Cheng Y, Wang X, Yang J, [et al.] A translational study of urine miRNAs in acute myocardial infarction. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2012;53(5):668-676. (in Engl)
28. Wang J, Zhang X, Wang L, [et al.] Downregulation of urinary cell-free microRNA-214 as a diagnostic and prognostic biomarker in bladder cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2015;111(8):992-999. (in Engl)
29. Erdmann K, Salomo K, Klimova A, [et al.] Urinary MicroRNAs as Potential Markers for Non-Invasive Diagnosis of Bladder Cancer. *IJMS*. 2020;21(11):3814. (in Engl)
30. Kutwin P, Borkowska EM, Bogucka P, Jabłonowski Z. Expression profile of microRNAs (106b-3p, 130b-3, 145-3p, 199a-5p) in urine and serum samples from patients with the diagnosis of bladder cancer. *Pol Merkur Lekarski*. 2021;49(290):103-107. (in Engl)
31. Lin JT, Tsai KW. Circulating miRNAs Act as Diagnostic Biomarkers for Bladder Cancer in Urine. *IJMS*. 2021;22(8):4278. (in Engl)
32. Du L, Jiang X, Duan W, [et al.] Cell-free microRNA expression signatures in urine serve as novel noninvasive biomarkers for diagnosis and recurrence prediction of bladder cancer. *Oncotarget*. 2017;8(25):40832-40842. (in Engl)
33. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, [et al.] Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(30):10513-10518. (in Engl)
34. Wang Y, Xu Z, Wang X. miRNA-373 promotes urinary bladder cancer cell proliferation, migration and invasion through upregulating epidermal growth factor receptor. *Exp Ther Med*. 2019 Feb;17(2):1190-1195. (in Engl) doi: 10.3892/etm.2018.7061.
35. Chen X. MiR-101 acts as a novel bio-marker in the diagnosis of bladder carcinoma. *Medicine*. 2019;98(26):e16051. (in Engl)
36. Feng Y, Liu J, Kang Y, [et al.] miR-19a acts as an oncogenic microRNA and is up-regulated in bladder cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2014;33(1):67. (in Engl)
37. Yu Z, Lu C, Lai Y. A serum miRNAs signature for early diagnosis of bladder cancer. *Annals of Medicine*. 2023;55(1):736-745. (in Engl)
38. Wen Z, Huang G, Lai Y, [et al.] Diagnostic panel of serum miR-125b-5p, miR-182-5p, and miR-200c-3p as non-invasive biomarkers for urothelial bladder cancer. *Clin Transl Oncol*. 2022;24(5):909-918. (in Engl)
39. Li R, Xia Y, Chen X, [et al.] Identification of a three-miRNA panel in serum for bladder cancer diagnosis by a diagnostic test. *Transl Cancer Res TCR*. 2022;11(5):1005-1016. (in Engl)
40. Gujrati H., Ha S., Wang B.-D. Deregulated microRNAs Involved in Prostate Cancer Aggressiveness and Treatment Resistance Mechanisms//*Cancers*, 2023, 15(12):3140.
41. Медицина: база данных / ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2024. Данные в формате excel. URL : <https://new.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=948fe7e2976a394709b0aacda5095b8e> (дата обращения: 22.07.2024). Режим доступа: для зарегистрированных пользователей

А.Н. Россоловский, Д.А. Кондратьева, И.А. Крючков, М.Л. Чехонацкая
**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ
ОБ ЭТИОЛОГИИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ**
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов

Мочекаменная болезнь (МКБ) – системное рецидивирующее заболевание обмена веществ – составляет значительную часть социально-экономического бремени системы здравоохранения. Рост распространенности и увеличение частоты рецидивирования нефролитиаза, продолжающиеся в течение нескольких десятилетий, сигнализируют о необходимости поиска способов профилактики и метафилактики заболевания.

В данном обзоре обобщены актуальные отечественные и зарубежные данные, касающиеся переменных причин образований уролитов в почках. Статья содержит информацию о врожденных и модифицируемых факторах риска МКБ: генетические аспекты камнеобразования, влияние компонентов кластера метаболического синдрома, значение пищевого рациона, роль кишечной микрофлоры.

Ключевые слова: камни в почках, нефролитиаз, уролитиаз, этиология, кишечная микрофлора, генетика.

A.N. Rossolovskiy, D.A. Kondrat'eva, I.A. Kryuchkov, M.L. Chekhonatskaya
MODERN IDEAS ABOUT THE ETIOLOGY OF UROLITHIASIS

Urolithiasis is a systemic recurrent metabolic disease that forms a significant part of the socio-economic burden of the healthcare system. The increase in the prevalence and frequency of recurrence of nephrolithiasis, which has been going on for several decades, highlights the need to find ways for prevention and metaphylaxis of the disease.

The review summarizes current domestic and foreign data on the variable causes of uroliths in the kidneys. The article contains information on innate and modifiable risk factors for urolithiasis: genetic aspects of stone formation, the influence of components metabolic syndrome cluster, the importance of the diet, the role of the intestinal microbiota.

Key words: kidney stones, nephrolithiasis, urolithiasis, etiology, intestinal microbiota, genetics.

Мочекаменная болезнь (МКБ) является одной из актуальных урологических проблем здравоохранения развивающихся и развитых стран. Распространенность нефролитиаза варьирует от 1 до 13% и продолжает прогрессивно возрастать [1]. Данное заболевание занимает четвертое место в структуре заболеваемости Российской Федерации (РФ) по основным классам болезней в 2022 г. [2]. В РФ за период 2005-2019 гг. отмечалась тенденция к увеличению количества случаев заболевания уролитиазом: прирост заболеваемости с 2005 по 2019 гг. составил 35,45% [3].

Пожизненный риск возникновения, по крайней мере, одного эпизода камнеобразования в почках составляет около 12% для мужчин и 6% для женщин. Около 2–5% населения страдают от симптоматической рецидивирующей МКБ [4].

Прогрессивный рост распространенности, высокая частота рецидивов уролитиаза определяют медицинскую, социальную и экономическую значимость проблемы [6]. Понимание переменных этиопатогенетических причин, вызывающих или способствующих развитию МКБ, необходимо для грамотного персонализированного лечения, своевременной профилактики и метафилактики данного заболевания [4].

С целью систематизации имеющейся информации о факторах риска возникновения, этиологии, патофизиологии уролитиаза был произведен поиск русско- и англоязычных

литературных источников с использованием баз данных PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Научной электронной библиотеки eLibrary.ru (<https://elibrary.ru/>), Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) и веб-сайтов профессиональных ассоциаций. Поиск в базах осуществлялся по следующим ключевым словам: камни в почках (kidney stones), nephrolithiasis (нефролитиаз); urolithiasis (уролитиаз), этиология (etiology), gut microbiota (кишечная микрофлора), genetics (генетика). Были исключены краткие сообщения, тезисы и неактуальные данные.

Несмотря на то, что МКБ была известна человечеству с древнейших времен, до сих пор не существует единой концепции патогенеза заболевания. Причины и механизмы литогенеза продолжают оставаться недостаточно изученными проблемами. Многочисленные теории направлены на объяснение лишь отдельных звеньев в процессе камнеобразования, до сих пор не установлено как действуют многие факторы по отдельности и в различных комбинациях. В процессе образования уролитов выделяют два механизма: формальный (патогенетический) и каузальный (этиологический). Формальный генез представляет совокупность патогенетических коллоидно-биохимических процессов формирования конкрементов. Каузальный механизм подразумевает комбинацию этиологических факторов уролитиаза [5]. К эндогенным

факторам относятся: генетические заболевания (ферменто- и тубулопатии), анатомические предпосылки (наличие обструкции мочевыводящей системы, аномалии строения мочевыделительной системы и т.д.), сопутствующие заболевания (нарушение регуляции паратиреоидного гормона, сахарный диабет, метаболический синдром и т.п.). Среди экзогенных факторов выделяют: диетические привычки, низкий уровень физической активности, возраст, пол, расу, климатогеографические влияния, социально-бытовые условия, профессиональные вредные факторы, прием ряда лекарственных средств (нестероидные противовоспалительные препараты, препараты кальция, витамина D и др.) [4,5].

Отягощенный семейный анамнез МКБ связан с генетической предрасположенностью. У пациентов с наличием семейного анамнеза по МКБ риск развития камней в почках в 2–3 раза выше. Результаты исследований, проведенных на базе реестра близнецов штата Вашингтон и реестра близнецов Вьетнамской эпохи, продемонстрировали, что наследуемость риска образования уролитов составляет 50-60%, причем для мужчин этот риск выше, чем для женщин [4]. Согласно исследованиям общегеномной ассоциации (GWAS), выявлены 20 локусов, ассоциированных с нефролитиазом. На передачу сигналов кальций-чувствительных рецепторов могут влиять 5 локусов (DGKD, DGKH, WDR72, GIPC1 и BCR), которые играют центральную роль в регуляции кальциевого гомеостаза. Локус, ассоциированный с геном CYP24A1, может влиять на метаболизм витамина D [7]. Одним из актуальных направлений изучения врожденных факторов риска развития уролитиаза является выявление генетического полиморфизма. Максимальная связь с риском развития МКБ выявлена для полиморфизмов rs219781, rs219780, rs219779, rs219778, rs219777 гена CLDN14 [8]. Chou Y. et al. определили, что полиморфизмы rs12313273, rs6486795 гена ORAI1 ассоциированы с риском возникновения нефролитиаза. Носительство аллеля С для полиморфизма rs12313273 вышеописанного гена тесно связано с рецидивирующим уролитиазом [9]. Аналогично зарубежным исследованиям в ФГБУ «НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина» Минздрава России в течение нескольких лет изучался генетический полиморфизм генов кандидатов нефролитиаза. Так, была выявлена взаимосвязь между полиморфными вариантами гена модулятора активатора высвобождения каль-

ция 1 (ORAI1) и МКБ у пациентов со здоровыми родственниками и с семейной кластеризацией уролитиаза [10].

Внимание исследователей МКБ в первую очередь направлено на модифицируемые факторы риска, которые поддаются коррекции с помощью фармакотерапии, изменения образа жизни. Среди таких факторов отмечается метаболический синдром (МС), прогрессирующая распространенность которого, как и нефролитиаза, наблюдается практически глобально [11]. Распространенность МС в общей популяции варьирует от 14 до 39% [12]. В РФ распространенность МС довольно высока и колеблется от 40,3 до 50,5% [13]. В соответствии с соглашением (2009 г.) Международной Федерации диабета (International Diabetes Federation), Национального института сердца, легких и крови (National Heart, Lung, and Blood Institute), Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association), Всемирной кардиологической федерации (World Heart Federation), Международного общества атеросклероза (International Atherosclerosis Society) и Международной ассоциации по изучению ожирения (World Obesity Federation) диагноз МС выставляется при наличии любых трех из пяти диагностических критериев:

- абдоминальное ожирение (критерии, специфичные для отдельных стран и конкретных групп населения, в РФ абдоминальное ожирение определяется при окружности талии (ОТ) у мужчин ≥ 94 см и у женщин ≥ 80 см);
- повышение уровня триглицеридов $>1,7$ ммоль/л (150 мг/дл) или медикаментозная терапия гипертриглицеридемии;
- снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП): у мужчин $<1,0$ ммоль/л (40 мг/дл), у женщин $<1,3$ ммоль/л (50 мг/дл) или медикаментозная терапия дислипидемии;
- артериальная гипертензия (АГ) (АД $\geq 130/85$ мм рт.ст.) или прием антигипертензивных препаратов пациентом с артериальной гипертензией в анамнезе;
- повышение уровня глюкозы плазмы ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или прием сахароснижающих препаратов [14].

Ожирение, как один из компонентов кластера метаболического синдрома, является важным фактором риска развития МКБ как у мужчин, так и у женщин. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала данное заболевание эпидемией: 60% взрослых и практически каждый третий ребенок (29%

мальчиков и 27% девочек) в европейском регионе имеют избыточный вес или ожирение, а ежегодно от этого заболевания умирает 1,2 миллиона человек (13% в структуре смертности) [15]. В РФ также наблюдается прогрессирующее распространение «эпидемии XXI века». Так, в 2020 году ожирение наблюдалось у 13,6% мужчин и 20,8% женщин, а в 2022 году этот показатель вырос до 17% и 23,3% соответственно [16]. Существует прямая зависимость между распространенностью уролитиаза и степенью избыточного веса и ожирения как у мужчин, так и у женщин. Анализируя данные NHANES за 2007–2010 годы, Scales и соавт. обнаружили, что распространенность камней в почках была выше среди лиц с ожирением (11,2%) и избыточной массой тела (9,2%), чем среди лиц с нормальным весом (6,1%). Среди мужчин с ожирением распространенность мочекаменной болезни составила 13,0%, среди женщин с ожирением – 9,6% [17]. Э.Н. Тейлор и соавт. сообщили о тесной взаимосвязи между риском камнеобразования и увеличением окружности талии – индекса массы тела (ИМТ) и веса. Относительный риск образования камней у мужчин с весом более 100 кг (220 фунтов) по сравнению с мужчинами с весом менее 68,2 кг (150 фунтов) составил 1,44. Увеличение объема талии (ОТ) прямо пропорционально риску образования камней в почках во всех изученных группах населения. Участники исследования, страдающие ожирением 1-й степени ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) имели повышенный относительный риск образования почечных конкрементов по сравнению с опрошенными с ИМТ от 21 до $22,9 \text{ кг/м}^2$: для мужчин относительный риск составил 1,33, для пожилых женщин – 1,90 и для молодых женщин – 2,09 [18]. Н. Liu и соавт. (2022), анализируя данные NHANES за 2007–2018 годы, подтвердили вышеописанные результаты исследования, продемонстрировав положительную корреляцию между индексом талии с поправкой на вес (показатель, определяемый делением ОТ на квадратный корень из массы тела) и повышенную распространенность камней в почках среди взрослого населения [19].

Было предложено несколько гипотез для объяснения патофизиологической ассоциации между МС и МКБ, включая гипергликемию и инсулинорезистентность. Исследования показали, что гипергликемия может увеличивать секрецию кальция с мочой, мочевой кислоты, фосфора и оксалатов [20]. Инсулинорезистентность может быть причиной уменьшения всасывания кальция и, как след-

ствие, гиперкальциурии, способствующей камнеобразованию. Schwille O.P. и соавт. (1997) изучили реакцию на пероральный прием пищи, богатой углеводами и кальцием, в двух группах: в группе мужчин, страдающих идиопатическим рецидивирующим кальциевым уролитиазом, и в группе контроля. В первой группе наблюдалась постпрандиальная гиперинсулинемия и инсулинорезистентность без гипергликемии [21]. Worcester E.M. и соавт. (2007) определили, что после приема любой пищи экскреция Ca^{2+} с мочой у пациентов с идиопатической гиперкальциурией была выше, чем в группе контроля, вследствие снижения реабсорбции данного иона в почечных канальцах без увеличения фильтрационной способности [23]. В настоящее время активно изучаются генетические факторы, обуславливающие взаимосвязь инсулинорезистентности и МКБ. Shen Sh. и соавт. (2023) идентифицировали 11 потенциальных генов, ассоциированных с нефролитиазом и диабетом, применяя анализ взвешенных сетей коэкспрессии генов (weighted gene coexpression network analysis, WGCNA) и скрининг дифференциально экспрессируемых генов (DegS). Среди них интерлейкин-11 (ИЛ-11) определен как «узловой ген» (hub gene), потенциальный диагностический биомаркер [22].

Инсулинорезистентность может приводить к уменьшению синтеза аммиака эпителием в почечных канальцах и содержания аммония в просветах почечных канальцев и снижению pH мочи [21]. Роль инсулина в стимуляции почечного аммиогенеза была экспериментально доказана *in vitro* при исследовании на крысах и собаках [24,25]. В конце XX века было высказано предположение о потенциальном воздействии инсулинорезистентности на функцию натрий-водородного обменника 3-го типа (NHE-3), выполняющего ключевую роль в транспорте ионов NH_4^+ в просвете почечных канальцев [26]. Менее чем через 15 лет Klisic J. и соавт. в эксперименте на ренальной культуре клеток опоссумов доказали, что инсулин стимулирует натрий-водородный (Na^+ / H^+) обменник 3 изоформы (NHE3) в почечном эпителии, что позволяет молекулам NH_3^+ протонироваться с трансформацией в аммоний и, следовательно, создавать предпосылки для литогенеза за счет снижения pH мочи [27]. На основании результатов суточного эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста N.Abate и соавт. (2004) продемонстрировали, что увеличение резистентности к инсулину связано с ацидификацией мочи [28]. N.M. Maalouf и соавт.

(2007) в амбулаторном исследовании 148 человек подтвердили подобную зависимость и определили, что по мере увеличения числа диагностических критериев МС у пациентов как мужского, так и женского пола наблюдается снижение средних значений суточного рН мочи. Также в группе исследуемых с МС отмечалась более высокая экскреция кислот с мочой (net acid excretion – NAE) по сравнению с контрольной группой. Чрезмерная экскреция кислот (NAE) может являться следствием низкощелочной диеты, превалирования пищи с кислым значением рН, эндогенной гиперпродукцией кислоты [29]. I. A. Bobulescu и соавт., (2019) обратили внимание на влияние продуктов питания на NAE у пациентов с мочекишечным уролитиазом. Участники исследования в течение 5 дней строго придерживались разработанного диетологом суточного рациона, который состоял из 15% белка, 30% жира, 55% углеводов, 2500-3000 мл воды, микронутриентов: 400 мг кальция, 800 мг фосфора, 100 м/экв натрия. В группе контроля независимо от диеты увеличение экскреции кислот с мочой было прямо пропорционально увеличению ИМТ [30].

Множество исследований подтверждают прямую взаимосвязь между пищевым рационом и изменением рН мочи. Высокобелковые диеты способствуют увеличению экскреции мочевой кислоты и кальция, гипоцитратурии и ацидификации мочи [31,32,33]. Для оценки влияния каждого компонента пищевого рациона на рН мочи применяется индекс потенциальной кислотной нагрузки на почки (potential renal acid load, PRAL). Приверженности пациента к подсчету и активному использованию данного индекса способствует применению онлайн-калькуляторов, мобильных приложений (например, «Daily PRAL Calculator») или таблиц с усредненным PRAL-коэффициентом продуктов. Наибольший положительный индекс PRAL имеют продукты с высоким содержанием белка животного происхождения (мясо, рыба, морепродукты, сыры), при употреблении которых снижается рН мочи и возрастает риск камнеобразования. Тринчеры А. и соавт. (2013) сравнили влияние рациона питания на риск литоформирования в группе из 123 пациентов с кальциевыми нефролитами с аналогичной по численности группой контроля. Авторы продемонстрировали прямую корреляцию между диетой с высоким содержанием потенциальной кислотной нагрузки и увеличением риска формирования мочекишечных и кальций-оксалатных почечных конкрементов [31]. Об аналогичных

результатах сообщили П.М. Ферраро и соавторы (2016), которые проспективно изучили потребление белка, калия и соотношение животного белка к калию (оценка «чистой» кислотной нагрузки) и риск образования камней в почках в исследовании медицинских работников (n= 42919) [30]. Увеличение потребления фруктов и овощей при гипоцитратурии способствует повышению рН мочи, увеличению суточного выведения цитрата, калия и магния, что приводит к снижению насыщенности мочи солями мочевой кислоты и оксалата кальция [33].

На сегодняшний день активно изучается не только корреляция между составом пищевого рациона на процесс нефролитогенеза, но и влияние состава кишечной микробиоты, являющейся крупнейшей микроэкосистемой человеческого организма, на процесс образования камней в почках. В последние годы особый интерес вызывает взаимодействие микрофлоры кишечника, участвующей в модуляции метаболизма и иммунитета, и верхних отделов мочевыводящей системы – ось микробиота кишечника и почки [34]. В микробиоме кишечника штаммы грамотрицательной анаэробной бактерии *Oxalobacter* катализируют экзогенный оксалат, тем самым уменьшают его абсорбцию в просвете кишечника и дальнейшую экскрецию с мочой. Sieper R. и соавт. продемонстрировали обратную связь между рецидивирующим нефролитиазом и колонизацией кишечника *Oxalobacter formigenes*: у пациентов с оксалатными конкрементами определялись очень низкие уровни *Oxalobacter formigenes* по сравнению с группой контроля [35]. Нарушение целостности кишечного барьера может привести к тому, что кишечная микрофлора потенциально спровоцирует системное воспаление, окислительный стресс за счет высвобождения метаболитов, таких как липополисахариды и умеренные токсины кишечного происхождения. Ruiqiao Zhang и соавт. (2023) проанализировали информацию о микробиоте кишечника из крупнейшего метаанализа GWAS, проведенного Консорциумом MiBioGen, и сводную статистику по мочекаменной болезни верхних мочевыводящих путей, опубликованную FinnGen R8. Авторы пришли к выводу, что при преобладании в составе кишечной микробиоты бактерий семейства Clostridiaceae, родов *Barnesiella*, *Clostridium sensu stricto_1*, *Flavonifractor*, *Hungatella*, *Oscillospira* снижается риск образования камней в верхних отделах мочевыводящей системы. В случае превалирования в кишечной

микробиоте *Eubacterium xylanophilum* наблюдается противоположный эффект [36]. У Рап и соавт. (2024) подтвердили результаты вышеописанного исследования: увеличение численности бактерий рода *Barnesiella*, рода *Flavonifractor* препятствует нефролитогенезу. Однако влияние бактерий рода *Clostridium sensu stricto_1* в данном исследовании продемонстрирована неоднозначная двунаправленная причинно-следственная связь. Так, при камнях в почках определяется снижение численности бактерий рода *Clostridium sensu stricto_1*, в то время как уменьшение колонизации бактерий рода *Clostridium sensu stricto_1* повышает риск нефролитогенеза [37].

Имеющиеся в настоящее время данные подтверждают, что изменения кишечного микробиома перспективны для изучения причин возникновения мочекаменной болезни на молекулярном уровне.

Выводы

Представленные в литературном обзоре данные о динамично развивающемся разнообразии эндо- и экзогенных факторов риска уролитиаза могут помочь специалистам при профилактике и лечении данного заболевания. С учетом современных трендов персонализированной медицины необходимо индивидуально рассматривать совокупность причин нефролитогенеза у каждого пациента.

Сведения об авторах статьи:

Россоловский Антон Николаевич – д.м.н., доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. E-mail: rossol@list.ru.

Кондратьева Дарья Антоновна – ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. E-mail: das4118@yandex.ru.

Крючков Илья Андреевич – ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. E-mail: kryuchkov-ia@yandex.ru.

Чехонацкая Марина Леонидовна – д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

ЛИТЕРАТУРА

- Epidemiology of stone disease across the world / I. Sorokin [et al.] // World J Urol. – 2017. – Vol. 25, № 9. – P. 1301–1320. doi: 10.1007/s00345-017-2008-6.
- Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Официальный сайт. [Электронный ресурс] URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения: 04.03.2024).
- Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации с 2005 по 2020 гг. / А.Д. Каприн [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. – Т. 15, №2. – С. 10-17. doi: 10.29188/2222-8543-2022-15-2-10-17.
- Wagner, C.A. Etiopathogenic factors of urolithiasis. / C.A. Wagner // Arch Esp Urol. – 2021. – Vol. 74, №1. – P. 16-23.
- Клинические рекомендации. Мочекаменная болезнь: МКБ 10: N20: клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Профессиональные ассоциации [Электронный ресурс] / Российское общество урологов // Рубрикатор клинических рекомендаций МЗ РФ. – 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/7_1 (дата обращения: 04.03.2024).
- Нефросцинтиграфия в оценке функционального состояния почечной паренхимы при оперативном лечении коралловидного нефролитиаза / М.Л. Чехонацкая [и др.] // REJR. – 2019. – Т. 9, №3. – С. 134-142. doi:10.21569/2222-7415-2019-9-3-134-142.
- Genetic variants of calcium and vitamin D metabolism in kidney stone disease / S.A. Howles [et al.] // Nat Commun. – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 5175. doi: 10.1038/s41467-019-13145-x.
- Svetlichnaya, D.V. Molecular genetic panel in the assessment of susceptibility to urolithiasis / D.V. Svetlichnaya, M.M. Litvinova // Materials of the Congress. XIX Congress of the Russian Society of Urology (September 19–21, Rostov-on-Don). – 2019. – P. 195.
- Chou, Y. A polymorphism of the ORAI1 gene is associated with the risk and recurrence of calcium nephrolithiasis / Y. Chou, S. Juo, Y. Chiu // J Urol. – 2011. – Vol. 185, № 5. – P. 1742-1746. doi: 10.1016/j.juro.2010.12.094.
- Ассоциация мочекаменной болезни у пациентов с различными состояниями семейного анамнеза по уролитиазу с полиморфизмами его кандидатных генов в российской популяции / О.И. Аполихин [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – Т. 2. – С. 68-70.
- Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors / A. Scuteri [et al.] // Eur J Prev Cardiol. – 2015. – Vol. 22, № 4. – P. 486-491. doi: 10.1177/204748731452552.
- Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review / S.H. Golden [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2009. – Vol. 6. – P. 1853-78. doi: 10.1210/jc.2008-2291.
- Клинические рекомендации. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. [Электронный ресурс] – М.: 2013. URL: https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf (дата обращения: 04.03.2024).
- Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention / K.G. Alberti [et al.] // National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. – 2009. – Vol. 120. – P. 1640-1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- Boutari, C. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on / C. Boutari, C.S. Mantzoros // Metabolism. – 2022. – № 133. – P. 155217. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155217.
- Здравоохранение в России. 2023: стат. сб. [Электронный ресурс] // Росстат. – 2023. – С. 179. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2023.pdf> (дата обращения: 05.03.2024).
- Urologic Diseases in America Project. Prevalence of kidney stones in the United States / C.D. Jr. Scales [et al.] // Eur Urol. – 2012. – Vol. 62, № 1. – P. 160–5. doi: 10.1016/j.eururo.2012.03.052.
- Taylor, E.N. Obesity, Weight Gain, and the Risk of Kidney Stones / E.N. Taylor, M.J. Stampfer, G.C. Curhan // JAMA. – 2005. – Vol. 293, № 4. – P. 455–462. doi:10.1001/jama.293.4.455.
- Metabolic syndrome and stone disease / M. Soligo [et al.] // Panminerva Med. – 2022. – Vol. 64, № 3. – P. 344-358. doi: 10.23736/S0031-0808.21.04517-1.
- Metabolic Syndrome Increases the Risk of Kidney Stone Disease: A Cross-Sectional and Longitudinal Cohort Study / C.W. Chang [et al.] // J Pers Med. – 2021. – Vol. 6, № 11. – P. 1154. doi: 10.3390/jpm11111154.

21. Postprandial hyperinsulinaemia, insulin resistance and inappropriately high phosphaturia are features of younger males with idiopathic calcium urolithiasis: Attenuation by ascorbic acid supplementation of a test meal / P.O. Schuille [et al.] // *Urol. Res.* – 1997. – Vol. 25, № 1. – P. 49-58. doi: 10.1007/BF00941906.
22. Elucidating shared biomarkers and pathways in kidney stones and diabetes: insights into novel therapeutic targets and the role of resveratrol. / S. Shen [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2023. – Vol. 21, № 1. – P. 491. doi: 10.1186/s12967-023-04356-4.
23. Evidence that postprandial reduction of renal calcium reabsorption mediates hypercalciuria of patients with calcium nephrolithiasis / E.M. Worcester [et al.] // *American Journal of Physiology.* – 2007. – Vol. 292, № 1. – P. 66-75. doi: 10.1152/ajprenal.00115.2006.
24. Krivosikova, Z. Participation of P-dependent and P-independent glutaminases in rat kidney ammoniogenesis and their modulation by metabolic acidosis, hippurate and insulin / Z. Krivosikova, V. Spustova, Dzurik R. // *Physiol Res.* – 1998. – № 3. – P. 177-83.
25. Chobanian, M.C. Insulin stimulates ammoniogenesis in canine renal proximal tubular segments / M.C. Chobanian, M.R. Hammerman // *Am J Physiol.* – 1987. – № 12. – P. 1171-7. doi: 10.1152/ajprenal.1987.253.6.F1171.
26. Nagami, G.T. Luminal secretion of ammonia in the mouse proximal tubule perfused in vitro / G.T. Nagami // *J Clin Invest.* – 1988. – Vol. 81, № 1. – P. 159-64. doi: 10.1172/JCI113287.
27. Insulin activates Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchanger 3: biphasic response and glucocorticoid dependence / J. Klisic [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2002. – Vol. 283, № 3. – P. 532-9. doi: 10.1152/ajprenal.00365.2001.
28. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance / N. Abate [et al.] // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 65, № 2. – P. 386-92. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00386.x.
29. Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome / N.M. Maalouf [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2007. – Vol. 2, № 5. – P. 883-8. doi: 10.2215/CJN.00670207.
30. Net Acid Excretion and Urinary Organic Anions in Idiopathic Uric Acid Nephrolithiasis / I.A. Bobulescu [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2019. – Vol. 14, № 3. – P. 411-420. doi: 10.2215/CJN.10420818.
31. Potential renal acid load and the risk of renal stone formation in a case-control study / A. Trinchieri [et al.] // *Eur J Clin Nutr.* – 2013. – Vol. 67, № 10. – P. 1077-80. doi: 10.1038/ejcn.2013.155.
32. Dietary Protein and Potassium, Diet-Dependent Net Acid Load, and Risk of Incident Kidney Stones / Ferraro [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* – 2016. – Vol. 11, № 10. – P. 1834-1844. doi: 10.2215/CJN.01520216.
33. The DASH diet and sodium reduction improve markers of bone turnover and calcium metabolism in adults / P.H. Lin [et al.] // *J Nutr.* – 2003. – Vol. 133, № 10. – P. 3130-6. doi: 10.1093/jn/133.10.3130.
34. Anand, S. Host-microbiome interactions: Gut-Liver axis and its connection with other organs / S. Anand, S.S. Mande // *NPJ Biofilms Microbiomes.* – 2022. – Vol. 8, № 1. – P. 89. doi: 10.1038/s41522-022-00352-6.
35. The role of Oxalobacter formigenes colonization in calcium oxalate stone disease / R. Siener [et al.] // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 83, № 6. – P. 1144-9. doi: 10.1038/ki.2013.104.
36. Causal relationship in gut microbiota and upper urinary urolithiasis using Mendelian randomization / R. Zhang [et al.] // *Front Microbiol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1170793. doi: 10.3389/fmicb.2023.1170793.
37. Causal effects of gut microbiota on the risk of urinary tract stones: A bidirectional two-sample mendelian randomization study / Y. Pan [et al.] // *Heliyon.* – 2024. – Vol. 10, № 4. – P. e25704. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e25704.

REFERENCES

1. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol.* 2017 Sep;35(9):1301-1320. (in Engl). doi: 10.1007/s00345-017-2008-6.
2. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki (Rosstat). (The Federal Service for State Statistics (Rosstat)). (In Russ). URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (date of application: 04.03.2024). (in Russ)
3. Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V. [et al.] The incidence of urolithiasis in the Russian Federation from 2005 to 2020. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(2):10-17. (In Russ). doi: 10.29188/2222-8543-2022-15-2-10-17.
4. Wagner CA. Etiopathogenic factors of urolithiasis. *Arch Esp Urol.* 2021 Jan;74(1):16-23. (in Engl, Span).
5. Klinicheskie rekomendatsii. Mochekamennaya bolezni: MKB 10: N20: klinicheskie rekomendatsii. Ministerstvo Zdravookhraneniya Rossijskoi Federatsii, Professional'nye assotsiatsii (*Clinical recommendations. Urolithiasis: ICD 10: N20: clinical recommendations*) [Elektronnyy resurs]. Rossiiskoe obshchestvo urologov. Rubrikator klinicheskikh rekomendatsii MZ RF. 2020. (In Russ). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/7_1 (date of application: 04.03.2024).
6. Chekhonatskaya M.L., Rossolovsky A.N., Kryuchkov I.A. [et al.] Nephroscintigraphy in assessing the functional state of the renal parenchyma in the surgical treatment of coral nephrolithiasis. *REJR* 2019; 9(3):134-142. (In Russ). doi:10.21569/2222-7415-2019-9-3-134-142.
7. Howles SA, Wiberg A, Goldsworthy M, Bayliss AL, Gluck AK, Ng M, Grout E, Tanikawa C, Kamatani Y, Terao C, Takahashi A, Kubo M, Matsuda K, Thakker RV, Turney BW, Furniss D. Genetic variants of calcium and vitamin D metabolism in kidney stone disease. *Nat Commun.* 2019 Nov 15;10(1):5175. doi: 10.1038/s41467-019-13145-x. Erratum in: *Nat Commun.* 2022 May 30;13(1):3115. (in Engl). doi: 10.1038/s41467-019-13145-x.
8. Svetlichnaya D.V., Litvinova M.M. Molecular genetic panel in the assessment of susceptibility to urolithiasis. [in Russian] Materials of the Congress. XIX Congress of the Russian Society of Urology (September 19–21, Rostov-on-Don) 2019:195. (in Engl).
9. Chou YH, Juo SH, Chiu YC, Liu ME, Chen WC, Chang CC, Chang WP, Chang JG, Chang WC. A polymorphism of the ORAI1 gene is associated with the risk and recurrence of calcium nephrolithiasis. *J Urol.* 2011 May;185(5):1742-6. (in Engl). doi: 10.1016/j.juro.2010.12.094.
10. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Konstantinova O.V. [et al.] Assotsiatsiya mochekamennoi bolezni u patsientov s razlichnymi sostoyaniyami semeinogo anamneza po urolitiazu s polimorfizmami ego kandidatnykh genov v rossijskoi populyatsii (*Link between urolithiasis in patients with various types of familial history and single nucleotide polymorphisms in Russian population*). *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya.* 2014; (2): 68–70. (In Russ).
11. Scuteri A, Laurent S, Cucca F, Cockcroft J, Cunha PG, Mañas LR, Mattace Raso FU, Muiesan ML, Ryliszkytė L, Rietzschel E, Strait J, Vlachopoulos C, Völzke H, Lakatta EG, Nilsson PM; Metabolic Syndrome and Arteries Research (MARE) Consortium. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. *Eur J Prev Cardiol.* 2015 Apr;22(4):486-91. (in Engl). doi: 10.1177/204748731452552.
12. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jun;94(6):1853-78. (in Engl). doi: 10.1210/jc.2008-2291.
13. Klinicheskie rekomendatsii. Rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s metabolicheskimi sindromom (*Clinical recommendations. Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome*). Moscow: 2013. (In Russ). URL: https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf (date of application: 04.03.2024).
14. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; Hational Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009 Oct 20;120(16):1640-5. (in Engl). doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644

15. Boutari C, Mantzoros CS. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism*. 2022 Aug;133:155217. (in Engl). doi: 10.1016/j.metabol.2022.155217.
16. Zdravookhranenie v Rossii (*Healthcare in Russia*). 2023: Stat. sb./Rosstat. Moscow, 2023:179. (In Russ) URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravookhran-2023.pdf> (date of application: 05.03.2024).
17. Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS; Urologic Diseases in America Project. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol*. 2012 Jul;62(1):160-5. (in Engl). doi: 10.1016/j.eururo.2012.03.052.
18. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA*. 2005 Jan 26;293(4):455-62. (in Engl). doi:10.1001/jama.293.4.455.
19. Soligo M, Morlacco A, Zattoni F, Valotto C, DE Giorgi G, Beltrami P. Metabolic syndrome and stone disease. *Panminerva Med*. 2022 Sep;64(3):344-358. (in Engl). doi: 10.23736/S0031-0808.21.04517-1.
20. Chang CW, Ke HL, Lee JI, Lee YC, Jhan JH, Wang HS, Shen JT, Tsao YH, Huang SP, Geng JH. Metabolic Syndrome Increases the Risk of Kidney Stone Disease: A Cross-Sectional and Longitudinal Cohort Study. *J Pers Med*. 2021 Nov 6;11(11):1154. (in Engl). doi: 10.3390/jpm11111154.
21. Schwille PO, Schmiedl A, Herrmann U, Wipplinger J. Postprandial hyperinsulinaemia, insulin resistance and inappropriately high phosphaturia are features of younger males with idiopathic calcium urolithiasis: attenuation by ascorbic acid supplementation of a test meal. *Urol Res*. 1997;25(1):49-58. (in Engl). doi: 10.1007/BF00941906.
22. Shen S, Wei J, Kang W, Wang T. Elucidating shared biomarkers and pathways in kidney stones and diabetes: insights into novel therapeutic targets and the role of resveratrol. *J Transl Med*. 2023 Jul 21;21(1):491. (in Engl). doi: 10.1186/s12967-023-04356-4.
23. Worcester EM, Gillen DL, Evan AP, Parks JH, Wright K, Trumbore L, Nakagawa Y, Coe FL. Evidence that postprandial reduction of renal calcium reabsorption mediates hypercalciuria of patients with calcium nephrolithiasis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007 Jan;292(1):F66-75. (in Engl). doi: 10.1152/ajprenal.00115.2006
24. Krivosíková Z, Spustová V, Dzurík R. Participation of P-dependent and P-independent glutaminases in rat kidney ammoniogenesis and their modulation by metabolic acidosis, hippurate and insulin. *Physiol Res*. 1998;47(3):177-83. (in Engl).
25. Chobanian MC, Hammerman MR. Insulin stimulates ammoniogenesis in canine renal proximal tubular segments. *Am J Physiol*. 1987 Dec;253(6 Pt 2):F1171-7. (in Engl). doi: 10.1152/ajprenal.1987.253.6.F1171.
26. Nagami GT. Luminal secretion of ammonia in the mouse proximal tubule perfused in vitro. *J Clin Invest*. 1988 Jan;81(1):159-64. (in Engl). doi: 10.1172/JCI113287.
27. Klisic J, Hu MC, Nief V, Reyes L, Fuster D, Moe OW, Ambühl PM. Insulin activates Na(+)/H(+) exchanger 3: biphasic response and glucocorticoid dependence. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002 Sep;283(3):F532-9. (in Engl). doi: 10.1152/ajprenal.00365.2001.
28. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr, Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int*. 2004 Feb;65(2):386-92. (in Engl). doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00386.x.
29. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Adams-Huet B, Sakhaee K. Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Sep;2(5):883-8. (in Engl). doi: 10.2215/CJN.00670207.
30. Bobulescu IA, Park SK, Xu LHR, Blanco F, Poindexter J, Adams-Huet B, Davidson TL, Sakhaee K, Maalouf NM, Moe OW. Net Acid Excretion and Urinary Organic Anions in Idiopathic Uric Acid Nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Mar 7;14(3):411-420. (in Engl). doi: 10.2215/CJN.10420818.
31. Trinchieri A, Maletta A, Lizzano R, Marchesotti F. Potential renal acid load and the risk of renal stone formation in a case-control study. *Eur J Clin Nutr*. 2013 Oct;67(10):1077-80. (in Engl). doi: 10.1038/ejcn.2013.155.
32. Ferraro PM, Mandel EI, Curhan GC, Gambaro G, Taylor EN. Dietary Protein and Potassium, Diet-Dependent Net Acid Load, and Risk of Incident Kidney Stones. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Oct 7;11(10):1834-184. (in Engl). doi: 10.2215/CJN.01520216.
33. Lin PH, Ginty F, Appel LJ, Aickin M, Bohannon A, Garner P, Barclay D, Svetkey LP. The DASH diet and sodium reduction improve markers of bone turnover and calcium metabolism in adults. *J Nutr*. 2003 Oct;133(10):3130-6. (in Engl). doi: 10.1093/jn/133.10.3130
34. Anand S, Mande SS. Host-microbiome interactions: Gut-Liver axis and its connection with other organs. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2022 Nov 1;8(1):89. (in Engl). doi: 10.1038/s41522-022-00352-6.
35. Siener R, Bangen U, Sidhu H, Hönow R, von Unruh G, Hesse A. The role of Oxalobacter formigenes colonization in calcium oxalate stone disease. *Kidney Int*. 2013 Jun;83(6):1144-9. (in Engl). doi: 10.1038/ki.2013.104.
36. Zhang R, Zhao W, Zhao R, Zhao Y, Zhang Y, Liang X. Causal relationship in gut microbiota and upper urinary urolithiasis using Mendelian randomization. *Front Microbiol*. 2023 May 18;14:1170793. (in Engl). doi: 10.3389/fmicb.2023.1170793.
37. Pan Y, Su J, Liu S, Li Y, Xu G. Causal effects of gut microbiota on the risk of urinary tract stones: A bidirectional two-sample mendelian randomization study. *Heliyon*. 2024 Feb 14;10(4):e25704. (in Engl). doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e25704.

УДК 617.736

© Коллектив авторов, 2024

Р.Р. Ибрагимова¹, Е.А. Лопухова²,
Р.В. Кутлюяров², Г.М. Идрисова^{1,3}, Р.Т. Мухаммадеева³
**ДИАГНОСТИКА ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ
ДЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ ПОМОЩИ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА**

¹ЗАО «Оптимедсервис», г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Возрастная макулярная дегенерация – социально значимое заболевание, угрожающее центральному зрению человека. Основным методом диагностики данного заболевания является оптическая когерентная томография. В связи с ростом заболеваемости, увеличивается нагрузка на врача-офтальмолога. В данном обзоре представлены современные разработки использования искусственного интеллекта в диагностике возрастной макулярной дегенерации.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, оптическая когерентная томография, искусственный интеллект, нейросеть, алгоритмы глубокого обучения, биомаркеры.

R.R. Ibragimova, E.A. Lopukhova,
R.V. Kutluyarov, G.M. Idrisova, R.T. Mukhamadeeva
**DIAGNOSIS OF AGE-RELATED MACULAR
DEGENERATION USING ARTIFICIAL INTELLIGENCE**

Age-related macular degeneration is a socially significant disease that threatens human vision. The main diagnostic method of this disease is optical coherence tomography. Due to the increase in morbidity, the load on the ophthalmologist is increasing. This review presents the latest developments in the implementation of artificial intelligence in the diagnosis of age-related macular degeneration.

Key words: age-related macular degeneration, optical coherence tomography, artificial intelligence, neural network, deep learning algorithms, biomarkers.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из ведущих причин необратимой потери центрального зрения в развитых странах среди пациентов старше 50 лет [1]. По данным авторов число пациентов с ВМД растет и к 2040 году может достигнуть 288 миллионов человек [2,3,4]. Это связано с увеличением продолжительности жизни и тенденцией к «омоложению» заболевания. В связи с этим данная патология является социально-экономической проблемой, поскольку приводит к инвалидизации населения [5]. В структуре первичной инвалидности по ВМД больные в трудоспособном возрасте составляют 21%, в пенсионном – данный показатель возрастает 32%. При этом частота поздней стадии ВМД, осложненной патологической неоваскуляризацией, при которой требуется активное лечение пациентов, составляет 4,6-20% [6].

К основным факторам риска развития ВМД относятся: генетическая предрасположенность, возраст, расовая принадлежность, курение, сосудистые заболевания, ожирение. Патогенез заболевания включает в себя дегенеративные изменения в наружных слоях сетчатки (нарушение функций пигментного эпителия, снижение эффективности гематоретинального барьера, увеличение эндотелиальных факторов роста сосудов) [2,6,7].

Наиболее точным и информативным методом диагностики ВМД является оптическая когерентная томография (ОКТ), которая позволяет оценить прижизненную послойную структуру сетчатки и хориоидеи [7]. На сегодняшний день в медицину, в том числе и офтальмологию, активно внедряется искусственный интеллект (ИИ) [8]. Его использование для оценки снимков ОКТ сетчатки может облегчить и оптимизировать работу медицинского работника, а также охватить больший объем исследуемых пациентов с ВМД, что позволит повысить своевременное выявление и определить тактику лечения пациентов с ВМД [9,10]. В данном обзоре представлены современные программы диагностики, классификации и прогнозирования лечения пациентов с ВМД при помощи нейросети.

Возможности ИИ при выявлении и классификации ВМД. За последние несколько лет активно ведутся работы по выявлению и классификации ВМД при помощи ИИ. Применение ИИ для анализа медицинских изображений в целом демонстрирует высокую эффективность [11]. Так, M. Treder et al. разработали и оценили программу глубокого обучения с использованием платформы TensorFlow, разработанной Google, для обнаружения ВМД по 100 размеченным снимкам ОКТ (50 с ВМД и 50 без ВМД), продемонстрировали точность результатов 0,997 в группе ВМД и 0,9203 в здоровой группе с высокой значимостью ($P < 0,001$) [12]. Аналогично Venhuizen et al. представили алгоритм машинного обучения для автоматического обнаружения и классификации ВМД с использованием снимков ОКТ, который оценивает стадии тяжести ВМД и отличает их от здоровой контрольной группы без необходимости точной предварительной сегментации слоев сетчатки. На основе полученных результатов учеными был сделан вывод, что производительность системы близка к мнению специалистов (AUC составила 0,980, чувствительность – 98,2%, специфичность – 91,2% [13]. Ученые Khan A. et al. предложили классифицировать ОКТ-изображения с макулярной патологией с использованием гибридного глубокого обучения и оптимизации подражением муравьиной колонии (ACO). Точность метода составила 99,1% с ACO и 97,4% без ACO [14].

В исследованиях Arnt-Ole Tvenning et al. с применением модели глубокого обучения OptiNet для классификации ВМД было обнаружено, что при ВМД могут быть изменения в RNFL (слой нервных волокон сетчатки) и сосудистой оболочке, однако эти результаты еще предстоит исследовать [15]. С целью минимизации ошибок нейронной сети Y. Yan et al. для обнаружения и классификации ВМД использовали ИИ с введенным механизмом внимания, который смещает фокус внимания на патологический участок, минуя интактную область сетчатки [16]. В исследовании RAZORBILL представлены алгоритмы сег-

ментации, которые проводят анализ снимков ОКТ в 3D-режиме и выделяют патологические участки сетчатки (в том числе определяют объем патологической жидкости). Данный алгоритм может быть полезен офтальмологу для определения тактики и контроля лечения пациентов на поздней стадии ВМД [17]. Jinyoung Han et al. создали модель глубокого обучения для классификации ВМД на основе трех структур сверхточных нейронных сетей (VGG-16, VGG-19 и ResNet) и двух индивидуальных слоев классификации (полностью связанный слой с отсевом и глобальным средним пулом), которая может быть полезна для прогнозирования ответа на лечение [18]. Также интересно исследование усовершенствованной сверхточной нейронной сети SFFT-CapsNet (капсульная сеть для улучшения классификации ОКТ-изображений). Предложенная модель превосходила базовые модели по точности, чувствительности, прецизионности, специфичности и площади под кривой при построении ROC-кривой (AUC) [19]. Ряд авторов независимо друг от друга разработали программное обеспечение, которое позволяет обнаруживать не только ВМД, но и диабетическую ретинопатию и другие распространенные заболевания сетчатки. По их мнению, внедрение в лечебные учреждения ИИ является актуальной задачей для обнаружения макулярной патологии [20-29].

Биомаркеры прогрессирования ВМД.

Выявление признаков прогрессирования ВМД является одним из перспективных направлений использования искусственного интеллекта. В своих исследованиях Т.Н. Rim et al., направленных на выявление биомаркеров с использованием алгоритма глубокого обучения, обнаружили особенности течения поздней стадии ВМД у пациентов в зависимости от географических и этнических различий [30]. В исследованиях U. Schmidt-Erfurth et al. были идентифицированы патогномичные биомаркеры, специфичные для конверсии в сторону неоваскулярной формы ВМД или географической атрофии, и ранжированы в соответствии с их прогностической значимостью. Это обеспечивает индивидуальный подход к пациенту, а также может быть использовано в больших масштабах, поскольку не требует затрат по сравнению с генетическим тестированием, которое в настоящее время предлагается для внедрения персонализированной медицины при ВМД [31]. S.M. Waldstein et al. разработали алгоритм искусственного интеллекта для оценки снимков ОКТ на предмет типичных проявлений ранней и промежуточной ВМД. Они об-

наружили, что увеличение количества и высоты друз, а также появление и увеличение гиперрефлективных очагов в фовеа характерны для прогрессирования заболевания в неоваскулярную форму [32]. Используемый метод машинного обучения для автоматизированного анализа изображений, представленного Н. Voganović et al., что позволило создать прогностическую модель для определения риска развития промежуточной ВМД. Она способна идентифицировать и характеризовать отдельные друзы на исходном уровне и в течение времени следить за их развитием по данным снимков ОКТ (AUC = 0,75). Наличие надежных биомаркеров прогрессирования заболевания является важнейшей предпосылкой для разработки инновационных терапевтических стратегий, особенно при медленно и изменчиво прогрессирующем заболевании, таком как промежуточная ВМД [33]. В 5-летнем исследовании K. Sarici et al. на модели машинного обучения выделили такие биомаркеры, как гиперрефлективные очаги, перифовеальная географическая атрофия и друзеноидная отслойка пигментного эпителия, сильно коррелирующие с развитием субфовеальной географической атрофии. При анализе прогностической модели толщина слоя фоторецепторов и комплекса – пигментный эпителий+мембрана Бруха были идентифицированы как наиболее важные биомаркеры в прогнозировании развития субфовеальной географической атрофии [34]. Для выявления дифференцировки подтипов географической атрофии G. Zhang et al. разработали метод глубокого обучения, который также может быть использован для мониторинга прогрессирования заболевания [35].

Мультимодальный подход к диагностике ВМД. Рост производительности вычислительной техники и значительный опыт применения интеллектуальных алгоритмов привели к распространению мультимодальных подходов, позволяющих обрабатывать разнородные источники данных. Следует учитывать, что ОКТ является неотъемлемым и высокоинформативным методом диагностики заболеваний макулярной области, а ОКТ с функцией ангиографии и фундус-фотографирование глазного дна в ряде случаев могут быть полезными для выявления и уточнения диагноза. Описанный К.А. Thakoog et al. мультимодальный подход (различные режимы ОКТ и ОКТ с функцией ангиографии) с использованием сверхточных нейронных сетей для обнаружения биомаркеров ВМД показал точность. Разработанная К.Т. Yoo et al. программа глубокого обучения для автоматического обнаружения

ВМД показала наиболее высокую точность и эффективность при использовании снимков ОКТ и изображения глазного дна с фундус-камеры до 90,2% (положительное прогностическое значение 75,8%) [36]. При использовании только снимков ОКТ AUC составила 0,906, точность – 82,6%, а снимков фундус-камеры глазного дна AUC – 0,914 и точность – 83,5%, при мультимодальном подходе AUC – 0,969 и точность 90,5% [37].

Необходимость анти-VEGF терапии. Программа ИИ, разработанная Prah et al. позволяет определять необходимость анти-VEGF терапии при неоваскулярной ВМД по снимкам ОКТ с точностью прогнозирования 95,5%. Авторы подчеркивают потенциальную пользу этой программы в качестве системы поддержки принятия врачебных решений [38]. Также предложена архитектура глубокого обучения, получившая название sensitive structure guided network (SSG-Net), которая показывает эффективное прогнозирование краткосрочной эффективности анти-VEGF терапии неоваскулярной ВМД. Этот метод потенциально может помочь клиницистам объяснить необходимость анти-VEGF терапии, чтобы избежать

потенциальному пациенту необоснованных трат на неэффективное лечение [39].

В ходе исследований авторы сравнивали возможности искусственного интеллекта с мнением специалистов, лечащих пациентов с заболеваниями сетчатки. В ряде исследований возможности ИИ не уступали мнениям экспертов и даже превосходили их [40-43]. Однако необходимо помнить, что для обучения нейронной сети в большинстве случаев используются снимки пациентов с ВМД без сопутствующей патологии сетчатки, что редко встречается в практике.

Заключение. Таким образом, во всем мире наблюдается тенденция к разработкам интеллектуальной автоматизированной системы диагностики заболеваний сетчатки как показателя индустриального развития. Использование искусственного интеллекта в диагностике ВМД является перспективной задачей для дальнейшего изучения патогенеза заболевания, поиска биомаркеров прогрессирования и определения адекватной тактики лечения. Однако для внедрения его в лечебную практику еще предстоит решить ряд этических и производственных задач.

Сведения об авторах статьи:

Ибрагимова Рада Радиковна – врач-офтальмолог ЗАО «Оптимедсервис». Адрес: 450058, г. Уфа, ул. 50 лет СССР, 8. E-mail: ibragimova.rada2016@yandex.ru.

Лопухова Екатерина Александровна – инженер кафедры телекоммуникационных систем ФГБОУ ВО «УУНиТ». Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32. E-mail: lopukhova.ea@ugatu.su.

Кутлюяров Руслан Владимирович – к.т.н., с.н.с., и.о. заведующего кафедрой телекоммуникационных систем, директор Школы фотоники ФГБОУ ВО «УУНиТ». Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32. E-mail: kutluyarov.rv@ugatu.su.

Идрисова Гульназ Маратовна – к.м.н., ассистент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, врач-офтальмолог ЗАО «Оптимедсервис». Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: idguma@mail.ru.

Мухамадеева Рената Тимуровна – студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mukhamadeevarenata@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. The German AugUR study: study protocol of a prospective study to investigate chronic diseases in the elderly / K. Stark [et al.] // BMC geriatrics. – 2015. – Vol. 15. – P. 1-8.
2. Treatments for dry age-related macular degeneration: therapeutic avenues, clinical trials and future directions / T.A.C. de Guimaraes [et al.] // British Journal of Ophthalmology. – 2022. – Vol. 106, № 3. – P. 297-304.
3. Либман, С.А. Слепота и инвалидность вследствие патологии в России // Офтальмология. Национальное руководство / под ред. Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетоной, В.В.Нероева. – М., Изд-во. – 2008 – С.19-31.
4. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the blue Mountains Eye Study / J. J. Wang [et al.] // Ophthalmology. – 2007. – Vol. 114. – № 1. – P. 92-98.
5. Ambati, J. Age-related eye disease study caveats / J. Ambati, B.K. Ambati // Archives of Ophthalmology. – 2002. – Vol. 120. – № 7. – P. 997-997.
6. Clinicopathologic correlation in hemorrhagic age-related macular degeneration / S. Reynders [et al.] // Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology. – 2002. – Vol. 240. – P. 279-285.
7. Азнабаев, Б.М. Оптическая когерентная томография + ангиография глаза в диагностике, терапии и хирургии глазных болезней/ Б.М. Азнабаев, Т.Р. Мухамадеев, Т.И. Дибаяв – М.: Август Борг, 2019. – 352 с.
8. Artificial Intelligence and Its Role in the Management of Chronic Medical Conditions: A Systematic Review / S. Singareddy [et al.] // Cureus. – 2023. – Vol. 15. – №. 9.
9. Deep-learning based automated quantification of critical optical coherence tomography features in neovascular age-related macular degeneration / E. Borrelli [et al.] // Eye. – 2024. – Vol. 38, № 3. – P. 537-544.
10. Kapoor, R. Artificial intelligence and optical coherence tomography imaging / R. Kapoor, B. T. Whigham, L. A. Al-Aswad // The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology. – 2019. – Vol. 8, № 2. – P. 187-194.
11. Application of Machine Learning and Deep Learning Models in Prostate Cancer Diagnosis Using Deep Medical Images: A Systematic Review/ O. Olanbanjo [et al.] //Analytics. – 2023. – Vol. 2, № 3. – P. 708-744.
12. Treder, M. Automated detection of exudative age-related macular degeneration in spectral domain optical coherence tomography using deep learning / M. Treder, J. L. Laueremann, N. Eter // Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. – 2018. – Vol. 256, № 2. – P. 259-265.
13. Automated staging of age-related macular degeneration using optical coherence tomography / F. G. Venhuizen [et al.] //Investigative ophthalmology & visual science. – 2017. – Vol. 58, № 4. – P. 2318-2328.
14. Deep learning identify retinal nerve fibre and choroid layers as markers of age related macular degeneration in the classification of macular spectral-domain optical coherence tomography volumes / A. O. Tvenning [et al.] // Acta Ophthalmologica. – 2022. – № 100(8). – P. 937-945.

15. Attention based deep learning system for automated diagnoses of age-related macular degeneration in optical coherence tomography images / Y. Yan [et al.] // *Medical Physics*. – 2021. – Vol. 48. – № 9. – P. 4926-4934.
16. Optical coherence tomography image classification using hybrid deep learning and ant colony optimization / A. Khan [et al.] // *Sensors*. – 2023. – Vol. 23. – № 15. – P. 6706.
17. Does real-time artificial intelligence-based visual pathology enhancement of three-dimensional optical coherence tomography scans optimise treatment decision in patients with nAMD? Rationale and design of the RAZORBILL study / F. G. Holz [et al.] // *British Journal of Ophthalmology*. – 2023 Jan. – Vol. 107(1). – P. 96-101. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-319211.
18. Classifying neovascular age-related macular degeneration with a deep convolutional neural network based on optical coherence tomography images / J. Han [et al.] // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 1-10.
19. SFFT-CapsNet: Stacked Fast Fourier Transform for Retina Optical Coherence Tomography Image Classification using Capsule Network/ Opoku M. [et al.] // *International Journal of Advanced Computer Science and Applications*. – 2023. – Vol. 14. – №9. <http://dx.doi.org/10.14569/IJACSA.2023.0140932>
20. Интеллектуальная система принятия решения для ранней диагностики макулярной патологии / Т.Г. Каменских [и др.] // *Российский офтальмологический журнал*. – 2022. – Т. 15. – № 2 (Прил.). – С. 69-74.
21. Каталевская, Е.А. Алгоритм искусственного интеллекта для сегментации патологических структур на сканах оптической когерентной томографии сетчатки глаза / Е.А. Каталевская, А.Ю. Сизов, Л.И. Гилемзянова // *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. – 2022. – Т. 8. – № 3. – С. 21-27.
22. Разработка модели глубокого машинного обучения для обнаружения биомаркеров анатомического и функционального исхода анти-VEGF-терапии на ОКТ-изображениях сетчатки / Б.Э. Малогин [и др.] // *Офтальмохирургия*. – 2022. – № 4s. – С. 77-84.
23. Нероев, В.В. Диагностика патологий сетчатки по снимкам оптической когерентной томографии с использованием инструментов искусственного интеллекта / В.В. Нероев, А.А. Брагин, О.В. Зайцева // *Российский офтальмологический журнал*. – 2023. – Т. 16. – № 3. – С. 47-53.
24. Признаки прогрессирования заболевания сетчатки глаза, используемые для повышения валидности системы поддержки принятия врачебных решений на основе искусственного интеллекта / А.Д. Чупров [и др.] // *Современные технологии в офтальмологии*. – 2023. – № 5. – С.88.
25. Disease classification of macular optical coherence tomography scans using deep learning software: validation on independent, multi-center data / K.K. Bhatia [et al.] // *Retina*. – 2020. – Vol. 40, № 8. – P. 1549-1557.
26. Automated detection of macular diseases by optical coherence tomography and artificial intelligence machine learning of optical coherence tomography images / S.Kuwayama [et al.] // *Journal of ophthalmology*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 6319581. doi: 10.1155/2019/6319581.
27. Octnet: A lightweight cnn for retinal disease classification from optical coherence tomography images / A. P. Sunija [et al.] // *Computer methods and programs in biomedicine*. – 2021. – T. 200. – C. 105877.
28. Unsupervised identification of disease marker candidates in retinal OCT imaging data / P. Seeböck [et al.] // *IEEE transactions on medical imaging*. – 2018. – Vol. 38, № 4. – P. 1037-1047.
29. Upadhyay, P. K. Coherent convolution neural network based retinal disease detection using optical coherence tomographic images / P. K. Upadhyay, S. Rastogi, K. V. Kumar // *Journal of King Saud University-Computer and Information Sciences*. – 2022. – Vol. 34, № 10. – P. 9688-9695.
30. Detection of features associated with neovascular age-related macular degeneration in ethnically distinct data sets by an optical coherence tomography: trained deep learning algorithm / T.H. Rim [et al.] // *British Journal of Ophthalmology*. – 2021. – Vol. 105. – № 8. – P. 1133-1139.
31. Prediction of individual disease conversion in early AMD using artificial intelligence / U. Schmidt-Erfurth [et al.] // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2018. – Vol. 59, №. 8. – P. 3199-3208.
32. Characterization of drusen and hyperreflective foci as biomarkers for disease progression in age-related macular degeneration using artificial intelligence in optical coherence tomography / S.M. Waldstein [et al.] // *JAMA ophthalmology*. – 2020. – Vol. 138, №. 7. – P. 740-747.
33. Machine learning of the progression of intermediate age-related macular degeneration based on OCT imaging / H. Bogunović [et al.] // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2017. – Vol. 58. – №. 6. – P. BIO141-BIO150.
34. Risk Classification for Progression to Subfoveal Geographic Atrophy in Dry Age-Related Macular Degeneration Using Machine Learning-Enabled Outer Retinal Feature Extraction / K. Sarici [et al.] // *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. – 2022. – Vol. 53, №. 1. – P. 31-39.
35. Clinically relevant deep learning for detection and quantification of geographic atrophy from optical coherence tomography: a model development and external validation study / G. Zhang [et al.] // *The Lancet Digital Health*. – 2021. – Vol. 3, №. 10. – P. e665-e675.
36. A multimodal deep learning system to distinguish late stages of AMD and to compare expert vs. AI ocular biomarkers / K. A. Thakoor [et al.] // *Scientific reports*. – 2022. – Vol. 12, №. 1. – P. 1-11.
37. The possibility of the combination of OCT and fundus images for improving the diagnostic accuracy of deep learning for age-related macular degeneration: a preliminary experiment / T. K. Yoo [et al.] // *Medical & biological engineering & computing*. – 2019. – Vol. 57, №. 3. – P. 677-687.
38. OCT-based deep learning algorithm for the evaluation of treatment indication with anti-vascular endothelial growth factor medications / P. Prahs [et al.] // *Graefes's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. – 2018. – Vol. 256, №. 1. – P. 91-98.
39. Optical coherence tomography-based short-term effect prediction of anti-vascular endothelial growth factor treatment in neovascular age-related macular degeneration using sensitive structure guided network / X. Zhao [et al.] // *Graefes's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. – 2021. – Vol. 259. – №. 11. – P. 3261-3269.
40. Retinal specialist versus artificial intelligence detection of retinal fluid from OCT: age-related eye disease study 2: 10-year follow-on study / T.D.L. Keenan [et al.] // *Ophthalmology*. – 2021. – Vol. 128, №. 1. – P. 100-109.
41. Validation of automated artificial intelligence segmentation of optical coherence tomography images / P.M. Maloca [et al.] // *PloS one*. – 2019. – Vol. 14, №. 8. – P. e0220063.

REFERENCES

1. Stark K, Olden M, Brandl C, Dietl A. [et al.] The German AugUR study: study protocol of a prospective study to investigate chronic diseases in the elderly. *BMC geriatrics*. 2015;(15):1-8. (In Engl)
2. de Guimaraes TAC, Varela MD, Georgiou M. [et al.] Treatments for dry age-related macular degeneration: therapeutic avenues, clinical trials and future directions. *British Journal of Ophthalmology*. 2022;106(3):297-304. (In Engl)
3. Libman SA. Слепота и инвалидность в следствии патологий в России Офтальмология. Национальное руководство (Blindness and disability due to pathology in Russia // *Ophthalmology. National leadership*). М.:2008:19-31. (In Russ).
4. Wang JJ, Rochtchina E, Chia EM. [et al.] Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2007;114(1):92-98. (In Engl)
5. Ambati J, Ambati BK. Age-related eye disease study caveats. *Archives of Ophthalmology*. 2002;120(7):997-997. (In Engl)
6. Reynders S, Lafaut B, Aisenbrey S. [et al.] Clinicopathologic correlation in hemorrhagic age-related macular degeneration. *Graefes's archive for clinical and experimental ophthalmology*. 2002;(240):279-285. (In Engl)
7. Aznabaev BM., Mukhamadeev T.R., Dibav T.I. Оптическая когерентная томография + ангиография глаза в диагностике, терапии и хирургии глазных болезней (*Optical coherence tomography + angiography of the eye in the diagnosis, therapy and surgery of eye diseases*). М.: Avgust Borg. 2019;352. (In Russ)

8. Singareddy S, Sn VP, Jaramillo AP. [et al.] Artificial Intelligence and Its Role in the Management of Chronic Medical Conditions: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;(15):9. (In Engl)
9. Borrelli E, Oakley JD, Iaccarino G. [et al.] Deep-learning based automated quantification of critical optical coherence tomography features in neovascular age-related macular degeneration. *Eye*. 2024;38(3):537-544. (In Engl)
10. Kapoor R, Whigham BT, Al-Aswad LA. Artificial intelligence and optical coherence tomography imaging. *The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2019;8(2):187-194. (In Engl)
11. Olabanjo O, Wusu A, Asokere M. [et al.] Application of Machine Learning and Deep Learning Models in Prostate Cancer Diagnosis Using Medical Images: A Systematic Review. *Analytics*. 2023;2(3):708-744. (In Engl)
12. Treder M, Lauermann JL, Eter N. Automated detection of exudative age-related macular degeneration in spectral domain optical coherence tomography using deep learning. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2018;256(2):259-265. (In Engl)
13. Venhuizen FG, van Ginneken B, van Asten F. [et al.] Automated staging of age-related macular degeneration using optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2017;58(4):2318-2328. (In Engl)
14. Tvenning AO, Hanssen SR, Austeng D. [et al.] Deep learning identify retinal nerve fibre and choroid layers as markers of age related macular degeneration in the classification of macular spectral domain optical coherence tomography volumes. *Acta Ophthalmologica*. 2022;100(8):937-945. (In Engl)
15. Yan Y, Jin K, Gao Z. [et al.] Attention based deep learning system for automated diagnoses of age-related macular degeneration in optical coherence tomography images. *Medical Physics*. 2021;8(9):4926-4934. (In Engl)
16. Khan A, Pin K, Aziz A. [et al.] Optical coherence tomography image classification using hybrid deep learning and ant colony optimization. *Sensors*. 2023;23(15):6706. (In Engl)
17. Holz FG, Abreu-Gonzalez R, Bandello F. [et al.] Does real-time artificial intelligence-based visual pathology enhancement of three-dimensional optical coherence tomography scans optimise treatment decision in patients with nAMD? Rationale and design of the RAZORBILL study. *British Journal of Ophthalmology*. 2023;107(1):96-101. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-319211. (In Engl)
18. Han J, Choi S, Park JI. [et al.] Classifying neovascular age-related macular degeneration with a deep convolutional neural network based on optical coherence tomography images. *Scientific Reports*. 2022;12(1): 1-10. (In Engl)
19. Opoku M, Weyori BA, Adebayo FA. [et al.] SFFT-CapsNet: Stacked Fast Fourier Transform for Retina Optical Coherence Tomography Image Classification using Capsule Network. *International Journal of Advanced Computer Science and Applications*. 2023;14(9). (In Engl) <http://dx.doi.org/10.14569/IJACSA.2023.0140932>
20. Kamenskikh T.G., Dolinina O.N., Kolbenev I.O., Veselova E.V. An intelligent decision-making system for early diagnosis of macular pathology. *Russian Ophthalmological Journal*. 2022;15(2):69-74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-2-supplement-69-74>
21. Katalovskaya E.A., Sizov A.Yu., Gilezianova L.I. Artificial intelligence algorithm for segmentation of pathological structures on optical coherence tomography scans. *Russian Journal of Telemedicine and E-Health* 2022;8(3):21-27; (in Russ) <https://doi.org/10.29188/2712-9217-2022-8-3-21-27>
22. Malugin BE, Sakhnov CN, Aksanova LE. [et al.] A deep machine learning model development for the biomarkers of the anatomical and functional anti-VEGF therapy outcome detection on retinal OCT images. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery*. 2022;(4s.):77-84. (In Russ)
23. Neroev V.V., Bragin A.A., Zaytseva O.V. Diagnostics of retinal pathologies by optical coherence tomography images using artificial intelligence tools. *Russian Ophthalmological Journal*. 2023;16(3):47-53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-47-53>
24. Chuprov AD, Bolodurina IP, Lositskii AO. [et al.] Progression signs of retinal disease used to increase the validity of an artificial intelligence-based medical decision support system. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2023;(5):88. (In Russ)
25. Bhatia KK, Graham MS, Terry L. [et al.] Disease classification of macular optical coherence tomography scans using deep learning software: validation on independent, multicenter data. *Retina*. 2020;40(8):1549-1557. (In Engl)
26. Kuwayama S, Ayatsuka Y, Yanagisono D. [et al.] Automated Detection of Macular Diseases by Optical Coherence Tomography and Artificial Intelligence Machine Learning of Optical Coherence Tomography Images. *J Ophthalmol*. 2019;(2019):6319581. doi: 10.1155/2019/6319581. (In Engl)
27. Sunija AP, Kar S, Gayathri S. [et al.] Octnet: A lightweight cnn for retinal disease classification from optical coherence tomography images. *Computer methods and programs in biomedicine*. 2021;(200):105877. (In Engl)
28. Seeböck P, Waldstein SM, Klmscha S. [et al.] Unsupervised identification of disease marker candidates in retinal OCT imaging data. *IEEE transactions on medical imaging*. 2018;38(4):037-1047. (In Engl)
29. Upadhyay PK, Rastogi S, Kumar KV. Coherent convolution neural network based retinal disease detection using optical coherence tomographic images. *Journal of King Saud University-Computer and Information Sciences*. 2022;34(10):9688-9695. (In Engl)
30. Rim TH, Lee AY, Ting DS. [et al.] Detection of features associated with neovascular age-related macular degeneration in ethnically distinct data sets by an optical coherence tomography: trained deep learning algorithm. *British Journal of Ophthalmology*. 2021;105(8):1133-1139. (In Engl)
31. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM, Klmscha S [et al.] Prediction of individual disease conversion in early AMD using artificial intelligence. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2018;59(8):3199-3208. (In Engl)
32. Waldstein SM, Vogl WD, Bogunovic H. [et al.] Characterization of drusen and hyperreflective foci as biomarkers for disease progression in age-related macular degeneration using artificial intelligence in optical coherence tomography. *JAMA ophthalmology*. 2020;138(7):740-747. (In Engl)
33. Bogunović H, Montuoro A, Baratsits M. [et al.] Machine learning of the progression of intermediate age-related macular degeneration based on OCT imaging. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2017;58(6):BIO141-BIO150. (In Engl)
34. Sarici K, Abraham JR, Sevgi DD. [et al.] Risk Classification for Progression to Subfoveal Geographic Atrophy in Dry Age-Related Macular Degeneration Using Machine Learning-Enabled Outer Retinal Feature Extraction. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2022;53(1):31-39. (In Engl)
35. Zhang G, Fu DJ, Liefers B. [et al.] Clinically relevant deep learning for detection and quantification of geographic atrophy from optical coherence tomography: a model development and external validation study. *The Lancet Digital Health*. 2021;3(10):e665-e675. (In Engl)
36. Thakoor KA, Yao J, Bordbar D. [et al.] A multimodal deep learning system to distinguish late stages of AMD and to compare expert vs. AI ocular biomarkers //Scientific reports. 2022;12(1):1-11. (In Engl)
37. Yoo TK, Choi JY, Seo JG. [et al.] The possibility of the combination of OCT and fundus images for improving the diagnostic accuracy of deep learning for age-related macular degeneration: a preliminary experiment. *Medical & biological engineering & computing*. 2019;57(3):677-687. (In Engl)
38. Prahs P, Radeck V, Mayer C. [et al.] OCT-based deep learning algorithm for the evaluation of treatment indication with anti-vascular endothelial growth factor medications. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2018;256(1):91-98. (In Engl)
39. Zhao X, Zhang X, Lv B. [et al.] Optical coherence tomography-based short-term effect prediction of anti-vascular endothelial growth factor treatment in neovascular age-related macular degeneration using sensitive structure guided network. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2021;259(11):3261-3269. (In Engl)
40. Keenan TDL, Clemons TE, Domalpally A. [et al.] Retinal specialist versus artificial intelligence detection of retinal fluid from OCT: age-related eye disease study 2: 10-year follow-on study. *Ophthalmology*. 2021;128(1):100-109. (In Engl)
41. Maloca PM, Lee AY, de Cavalho ER. [et al.] Validation of automated artificial intelligence segmentation of optical coherence tomography images. *PLoS one*. 2019;14(8):e0220063. (In Engl)

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**
- 3. Резюме и ключевые слова**
- 4. Сведения об авторах с указанием автора, ответственного за переписку**

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, гарантию 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».

- 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; 12) references. 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. 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. Математические формулы желательно 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. Для литературного обзора - не менее 50 источников. 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.

• Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными.

• Диаграммы в тексте должны быть представлены с возможностью корректировки параметров при необходимости в процессе верстки.

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 25.06.2024 г.

Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 ¹/₈. Усл.-печ. л. 11,63. Тираж 500 экз. Заказ № 56.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России