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 20, № 6 (120) Ноябрь-Декабрь 2025 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
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); 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.Кирьянов (Ижевск); проф. И.В.Клюшкин (Казань); акад. РАН, проф. Г.П.Котельников (Самара); проф. И.С.Липатов (Самара); проф. Л.С.Логутова (Москва); акад. РАН, проф. О.Б.Лоран (Москва); проф. А.Май (Германия); проф. Б.Ш.Минасов (Уфа); проф. Э.Р.Мулдашев (Уфа); проф. Р.Б.Мумладзе (Москва); проф. А.Г.Муталов (Уфа); проф. Л.И.Ратникова (Челябинск); проф. Л.М.Рошаль (Москва); проф. Р.А.Салеев (Казань); проф. О.В.Скороходкина (Казань); проф. Н.С.Стрелков (Ижевск); проф. Т.Н.Трофимова (Санкт-Петербург); чл.-кор. РАН, проф. А.В.Тутельян (Москва); чл.-кор. РАН, проф. И.Н.Тюренков (Волгоград); проф. Удо Обертаке (Германия); проф. А.К.Усович (Беларусь); проф. В.Х.Фазылов (Казань); проф. А.А.Фокин (Челябинск); проф. Р.Функ (Германия); проф. Р.А.Хасанов (Уфа); чл.-кор. РАН, проф. Б.Д.Цыганков (Москва); акад. РАН, проф. В.А.Черешнев (Екатеринбург); проф. С.В.Чурашов (Санкт-Петербург); акад. РАН, проф. А.Г.Чучалин (Москва); акад. РАН, проф. В.Б.Шадлинский (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/

Дата выхода: 29.12.2025
Формат 60×84 $^{1}/_{8}$
Условных печатных листов – 16,62
Заказ № 99
Тираж 500 экз.
12+
Цена 800 руб.

Зав. редакцией - доц. Д.Ю. Рыбалко
Научный редактор - доц. А.Н. Ишмухаметова
Технический редактор - доц. И.М. Насибуллин
Художественный редактор - Н.И. Ровнейко
Корректор - Н.А. Брагина
Корректор-переводчик - доц. О.А. Майорова

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", 2025
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 20, Number 6 (120), November-December, 2025

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. Yu.G.Alyaev, 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.Gilmutdinova (Ufa); 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. 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.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. V.A.Chereshnev, 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, 2025
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

С.Г. Черенова, О.А. Рубаненко, Т.А. Гриценко, Е.Г. Ломаиа, А.Г. Туркина, И.Л. Давыдкин
КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В ПРОЦЕССЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРОМ ТИРОЗИНКИНАЗЫ НИЛОТИНИБОМ 5

S.G. Cherenova, O.A. Rubanenko, T.A. Gritsenko, E.G. Lomaia, A.G. Turkina, I.L. Davydkin
CLINICAL AND DIAGNOSTIC INDICATORS OF ENDOTHELIAL TOXICITY IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA TREATED WITH THE TYROSINE KINASE INHIBITOR NILOTINIB

Б.А. Олейник, В.В. Плечев, В.В. Плечева
ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСА РЕСВЕРАТРОЛА, ФУКОИДАНА И L-ЦИТРУЛЛИНА НА ПОКАЗАТЕЛЬ СОСУДИСТОЙ ЖЕСТКОСТИ (CAVI), АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ У ПАЦИЕНТОВ С УМЕРЕННЫМ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 13

B.A. Oleinik, V.V. Plechev, V.V. Plecheva
THE INFLUENCE OF A COMPLEX OF RESVERATROL, FUCOIDAN AND L-CITRULLINE ON VASCULAR STIFFNESS (CAVI), BLOOD PRESSURE AND BIOCHEMICAL MARKERS IN PATIENTS WITH MODERATE CARDIOVASCULAR RISK: RESULTS OF A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

М.А. Сазоненков, А.С. Москалёв, А.М. Татаринцев, Х.Х. Исматов, Д.Д. Москалёва
НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПЛАСТИКИ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА. СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ РЕЗЕКЦИИ И ПЛИКАЦИИ ЗАДНЕЙ СТВОРКИ 18

M.A. Sazonenkov, A.S. Moskalev, A.M. Tatarintsev, Kh.Kh. Ismatov, D.D. Moskaleva
IMMEDIATE RESULTS OF MITRAL VALVE REPAIR. COMPARISON OF POSTERIOR LEAFLET RESECTION AND PLICATION METHODS

В.Ю. Амалицкий, В.Н. Покусаева, Я.Э. Гибадуллина
ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ 24

V.Yu. Amalitsky, V.N. Pokusaeva, Ya.E. Gibadullina
PREDICTIVE GLUCOSE VALUE FOR ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES

В.В. Никулина, О.А. Рычкова, Л.С. Строжкова, А.С. Меньщикова
ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ 30

V.V. Nikulina, O.A. Rychkova, L.S. Strozhkova, A.S. Menshchikova
IMMUNE RESPONSE ALTERATIONS IN COVID-19 PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

С.Н. Деревцова, Т.А. Гридина, А.А. Романенко
АНАТОМО-МЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЛОСТИ НОСА МУЖЧИН С РАЗНОЙ ФОРМОЙ ГОЛОВЫ, ВЫЯВЛЕННЫЕ С ПОМОЩЬЮ КОНУСНО-ЛУЧЕВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ 36

S.N. Derevtsova, T.A. Gridina, A.A. Romanenko
ANATOMICAL AND METRIC NASAL CAVITY CHARACTERISTICS OF MALES WITH DIFFERENT HEAD SHAPE DETERMINED BY CONE-BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Х.А. Ордашев, С.Б. Болевич, А.А. Цымбал, С.С. Болевич, С.Ш. Галимова, П.В. Херсонская, К.Х. Явлиева, В. Яковлевич, К.Ш. Галимов
ВЛИЯНИЕ АПИКАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТИТА НА СТРУКТУРУ И СИСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ МИОКАРДА У КРЫС С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА IN VIVO 41

Kh.A. Ordashev, S.B. Bolevich, A.A. Cymbal, S.S. Bolevich, S.Sh. Galimova, P.V. Khersonskaya, K.Kh. Yavlieva, V. Yakovlevich, K.Sh. Galimov
EFFECT OF APICAL PERIODONTITIS ON MYOCARDIAL STRUCTURE AND SYSTOLIC FUNCTION IN RATS WITH T2DM IN VIVO

О.Р. Шангина, Р.З. Кадыров, Р.Д. Гайнутдинова, Л.А. Булгакова
МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАЗЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ТРАНСПЛАНТАТОВ ПРИ ДЕФЕКТАХ КОНЪЮНКТИВЫ 47

O.R. Shangina, R.Z Kadyrov, R.D. Gainutdinova, L.A. Bulgakova
MORPHOLOGICAL RATIONALE FOR THE USE OF LASER MODELING OF TRANSPLANTS IN CONJUNCTIVAL DEFECTS

Н.Д. Дахма, Е.Т. Жилякова, М.Д. Дахма
ПРИГОТОВЛЕНИЕ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ НИФЕДИПИНА С ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ 4000 50

N.J. Dahma, E.T. Zhilyakova, M.J. Dahma
PREPARATION OF NIFEDIPINE SOLID DISPERSIONS WITH POLYETHYLENE GLYCOL 4000

А.Р. Билялов, С.Г. Карчевский, А.А. Тихонов, М.Ф. Галаутдинов, К.В. Данилко, И.Ш. Ахатов, Н.В. Лопатина, Р.В. Плотницкий, А.В. Михайлова, А.Д. Полупанова, Н.И. Хайруллин
ФОТОПОЛИМЕРИЗУЕМЫЕ СУСПЕНЗИИ ГИДРОКСИАПАТИТА ДЛЯ 3D-ПЕЧАТИ: ВЛИЯНИЕ РЕЖИМОВ ПЕЧАТИ И ТЕРМООБРАБОТКИ НА МИКРОСТРУКТУРУ И ПЛОТНОСТЬ КЕРАМИЧЕСКИХ ИМПЛАНТОВ 55

A.R. Bilyalov, S.G. Karchevsky, A.A. Tikhonov, M.F. Galaudtinov, K.V. Danilko, I.Sh. Akhatov, N.V. Lopatina, R.V. Plotnitsky, A.V. Mikhailova, A.D. Polupanova, N.I. Khairullin
PHOTOPOLYMERIZABLE HYDROXYAPATITE SUSPENSIONS FOR 3D PRINTING: EFFECT OF PRINTING REGIMES AND THERMAL PROCESSING ON THE MICROSTRUCTURE AND DENSITY OF CERAMIC IMPLANTS

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

Т.М. Литвинова
ВЛИЯНИЕ ТЕНДЕНЦИЙ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ И ПОТРЕБНОСТЕЙ РАБОТОДАТЕЛЕЙ НА ПОДГОТОВКУ СПЕЦИАЛИСТОВ С ВЫСШИМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ОБРАЗОВАНИЕМ 64

T.M. Litvinova
THE INFLUENCE OF TRENDS IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY AND THE NEEDS OF EMPLOYERS ON THE EDUCATION OF SPECIALISTS WITH HIGHER PHARMACEUTICAL EDUCATION

Т.Г. Афанасьева, В.А. Морковин
КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА МИОТРОПНЫХ СПАЗМОЛИТИКОВ 71

T.G. Afanasyeva, V.A. Morkovin
COMPREHENSIVE ANALYSIS OF THE RANGE OF MYOTROPIC ANTISPASMODICS

Е.И. Грибкова, Т.В. Герасимова, И.В. Воронович
ОЦЕНКА УРОВНЯ ИНФОРМАЦИОННОЙ ВАЛИДАЦИИ ПРИ ВЫБОРЕ СРЕДСТВ МУЖСКОЙ БАРЬЕРНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ ПОТРЕБИТЕЛЯМИ В АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ 76

E.I. Gribkova, T.V. Gerasimova, I.V. Voronovich
ASSESSMENT OF THE LEVEL OF INFORMATION VALIDITY IN THE CHOICE OF MALE BARRIER CONTRACEPTION MEANS BY CONSUMERS IN A PHARMACY ORGANIZATION

А. Яхья, И.В. Спичак, И.В. Жирова
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННОЙ ПРОГРАММЫ ЛОЯЛЬНОСТИ ДЛЯ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ В СИРИИ 81

A. Yehia, I.V. Spichak, I.V. Zhirova
EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF A DEVELOPED LOYALTY PROGRAM FOR PHARMACY ORGANIZATIONS IN SYRIA 81

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Ю.И. Бровко, В.М. Тимербулатов, С.А. Исламов, В.В. Викторов, Ю.В. Гриценко, А.И. Спинко, В.У. Сатаев, Д.Ю. Ряполов
РАБОТА ВЫЕЗДНОГО ВОЕННОГО ГОСПИТАЛЯ В ЗОНЕ СПЕЦИАЛЬНОЙ ВОЕННОЙ ОПЕРАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ВОЕННОСЛУЖАЩИМ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ 85

Yu.I. Brovko, V.M. Timerbulatov, S.A. Islamov, V.V. Viktorov, Yu.V. Gritsenko, A.I. Spinko, V.U. Sataev, D.Yu. Ryapolov
OPERATION OF A MOBILE MILITARY HOSPITAL IN THE SPECIAL MILITARY OPERATION ZONE TO PROVIDE MEDICAL CARE TO MILITARY PERSONNEL OF THE RUSSIAN FEDERATION 85

В.М. Юнусов, И.Е. Николаева, Э.И. Гиниятуллина, А.А. Шайдуллина, В.Р. Валитов, Д.В. Юнусов
ЛЕЧЕНИЕ СЛОЖНОГО НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА 90

V.M. Yunusov, I.E. Nikolaeva, E.I. Giniyatullina. A.A. Shaidullina, V.R. Valitov, D.V. Yunusov
TREATMENT OF COMPLEX CARDIAC ARRHYTHMIA AFTER SURGICAL MYOCARDIAL REVASCULARIZATION 90

Б.В. Ханалиев, А.Р. Битаев
ИЗОЛИРОВАННЫЙ БИОХИМИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВ ПОСЛЕ РОБОТ-АССИСТИРОВАННОЙ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ 97

B.V. Khanaliev, A.R. Bitaev
ISOLATED BIOCHEMICAL RECURRENCE AFTER ROBOT-ASSISTED RADICAL PROSTATECTOMY 97

А.М. Сулейманов, К.Р. Шагиахметова
СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ОШИБКИ ПРИ БОКОВОЙ КИСТЕ ШЕИ 100

A.M. Suleimanov, K.R. Shagiakhmetova
CASE OF DIAGNOSTIC MISTAKE IN LATERAL CERVICAL CYST 100

А.Р. Билялов, Д.В. Джуринский, Р.С. Юровских, И.Ш. Ахатов, Б.Ш. Минасов, Р.Р. Якупов, В.Н. Акбашев, М.Ф. Галаутдинов, Н.В. Лопатина, Р.Н. Рахматуллин
ОСТЕОИНТЕГРАЦИЯ ТИТАНОВЫХ ИМПЛАНТАТОВ ИЗ Ti-Al-Nb И Ti-6Al-4V С ГИДРОКСИАПАТИТНЫМ ПОКРЫТИЕМ: МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ И ЭНЕРГОДИСПЕРСИОННЫЙ АНАЛИЗ 105

A.R. Bilyalov, D.V. Dzhurinsky, R.S. Yurovskikh, I.Sh. Akhatov, B.Sh. Minasov, R.R. Yakupov, V.N. Akbashev, M.F. Galautdinov, N.V. Lopatina, R.N. Rakhmatullin
OSSEOINTEGRATION OF TITANIUM IMPLANTS MADE OF TI-AL-NB AND TI-6AL-4V WITH HYDROXYAPATITE COATINGS: MORPHOLOGICAL AND ENERGY-DISPERSIVE ANALYSIS 105

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В.А. Воробьев, В.Н. Павлов, Д.О. Костюченко, А.М. Пушкарев, Д.В. Кернер, Е.А. Кириленко
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ИНФЕКЦИЯМИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ 114

V.A. Vorobev, V.N. Pavlov, D.O. Kostyuchenko, A.M. Pushkarev, D.V. Kerner, E.A. Kirilenko
EFFICACY OF LASER THERAPY IN WOMEN WITH RECURRENT BLADDER INFECTIONS 114

В.Р. Амирова, Р.Г. Идрисова, Д.В. Дмитриева, Е.А. Богомолова
НЕОНАТАЛЬНАЯ ВОЛЧАНКА 122

V.R. Amirova, R.G. Idrisova, D.V. Dmitrieva, E.A. Bogomolova
NEONATAL LUPUS 122

М.А. Кутлубаев, И.Л. Меркушин, Г.Х. Ласынова, Мохамед Абдалла Али Мохамед, Махназ Байат
ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ ЗРИТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ 131

M.A. Kutlubaev, I.L. Merkushin, G.Kh. Lasynova, Mohamed Abdalla Ali Mohamed, Mahnaz Bayat
PROSPECTIVE APPROACHES TO THE REHABILITATION OF PATIENTS WITH CEREBRAL VISUAL IMPAIRMENT 131

РЕЦЕНЗИЯ

Ш.Х. Ганцев
Рецензия на статью В.В. Крюковой, В.Л. Цепелевой, П.П. Терешковой «СОДЕРЖАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ПОДТИПОВ Т-ХЕЛПЕРОВ В ПЕРВИЧНОМ ОЧАГЕ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА И РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ» 137

ЮБИЛЕЙ

ФЕЛИКС ХУСАИНОВИЧ КАМИЛОВ (К 85-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ) 139

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА» 141

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2025-20-6-5-12
УДК 615.277.3.03:616.155.392.8-036.12
© Коллектив авторов, 2025

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

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В ПРОЦЕССЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРОМ ТИРОЗИНКИНАЗЫ НИЛОТИНИБОМ

[1]ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург
[3]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Москва

Резюме

Применение ингибиторов тирозинкиназы существенно увеличило продолжительность жизни пациентов с хроническим миелолейкозом. Один из них – нилотиниб, показывает оптимальные долгосрочные результаты. Однако его применение обуславливает высокие показатели развития сердечно-сосудистых событий. Для соотношения пользы и риска при индивидуальном подходе к лечению пациентов следует учитывать вероятные изменения, в том числе со стороны эндотелия.

Цель. Оценить клинико-диагностические показатели токсического воздействия нилотиниба на эндотелий с применением методов лазерной допплеровской флоуметрии и оценки маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с хроническим миелолейкозом.

Материал и методы. В исследование включены 35 пациентов, которым проводилось комплексное обследование, включающее оценку уровня маркеров повреждения эндотелия и микроциркуляции при помощи метода лазерной допплеровской флоуметрии.

Результаты. Анализ полученных результатов показал развитие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, а также статистически значимое ($p<0,001$) увеличение показателей маркеров повреждения эндотелия и снижение показателей микроциркуляции к 6 и 12-ти месяцам терапии нилотинибом.

Заключение. Оценка клинико-диагностических показателей в процессе лечения нилотинибом у пациентов с хроническим миелолейкозом показала развитие эндотелиотоксичности у 15 из 35 (42,85%) пациентов к 6-му месяцу терапии и еще у 4 из 20 (20%) – к 12-му месяцу лечения.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, микроциркуляция, эндотелиальная токсичность, ингибиторы тирозинкиназы, лазерная допплеровская флоуметрия.

S.G. Cherenova, O.A. Rubanenko,
T.A. Gritsenko, E.G. Lomaia, A.G. Turkina, I.L. Davydkin

CLINICAL AND DIAGNOSTIC INDICATORS OF ENDOTHELIAL TOXICITY IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA TREATED WITH THE TYROSINE KINASE INHIBITOR NILOTINIB

Abstract

The use of tyrosine kinase inhibitors has significantly increased the life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia. One of these inhibitors, nilotinib, shows optimal long-term results, but it also has a high risk of cardiovascular events. When considering the benefits and risks of individual patient treatment, it is important to take into account potential changes, including those related to the endothelium.

The purpose of the study. To evaluate the clinical and diagnostic indicators of endotheliotoxicity, taking into account the data of laser Doppler flowmetry and markers of endothelial dysfunction, in patients with chronic myeloid leukemia who are taking nilotinib.

Material and methods of research. The study included 35 patients who underwent a comprehensive examination, including assessment of endothelial damage markers and microcirculation using laser Doppler flowmetry.

Results. The analysis of the results showed the development of concomitant cardiovascular pathology as well as a statistically significant ($p<0.001$) increase in markers of endothelial damage and a decrease in microcirculation indicators by 6 and 12 months of nilotinib therapy.

Conclusion. Evaluation of clinical and diagnostic indicators during treatment with nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia showed the development of endotheliotoxicity in 15/35 (42.85%) patients by 6 months of therapy, and in another 4/20 (20%) patients by 12 months of treatment.

Keywords: chronic myeloid leukemia, microcirculation, endothelial toxicity, tyrosine kinase inhibitors, laser Doppler flowmetry.

Введение

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) развивается из гемопоэтической стволовой клетки, подверженной реципрокной транслокации между 9- и 22-й хромосомами, что ведет к образованию гена *BCR-ABL1*, который и запускает развитие заболевания [1]. Благодаря открытию этих цитогенетических и молекулярных признаков хронического миелолейкоза был достигнут значительный терапевтический

прорыв в виде разработки таргетной терапии – ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) [2].

Один из зарегистрированных на территории Российской Федерации ингибитор тирозинкиназы – нилотиниб – эффективный против большинства мутаций BCR-ABL1 (за исключением T315I), был одобрен в качестве препарата первой и второй линий для лечения пациентов с ХМЛ, у которых наблюдается непереносимость или резистентность к иматинибу. Согласно результатам II фазы исследования GIMEMA CML 0307, 10-летняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования у пациентов, получавших нилотиниб, составили 94,5% [3]. Несмотря на существенные положительные результаты терапии хронического миелолейкоза нилотинибом, доказанным фактом является негативное влияние его на состояние сердечно-сосудистой системы [4]. Учитывая, что ингибиторы тирозинкиназы на сегодняшний день являются стандартом лечения ХМЛ, их влиянию на развитие эдотелиальной дисфункции, лежащей в основе формирования сердечно-сосудистых событий, необходимо уделить прицельное внимание. Механизмы, лежащие в основе развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, вызванных нилотинибом, остаются до конца не выясненными [5].

Тромботическое осложнение как одно из проявлений нежелательных событий со стороны сердечно-сосудистой системы является одной из основных причин смерти пациентов онкогематологического профиля [6]. Для развития большинства сердечно-сосудистых событий в качестве патофизиологической основы рассматривается формирование эндотелиальной дисфункции, связанной с повышением уровней маркеров повреждения эндотелия, таких как гомоцистеин, эндотелин-1 и фактор роста эндотелия сосудов [7].

Однако, несмотря на совокупность данных относительно развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с хроническим миелолейкозом, находящихся в процессе терапии нилотинибом, проблема диагностики эндотелиальной токсичности, с анализом микроциркуляторного русла, остается недостаточно изученной.

Цель исследования – оценить клинико-диагностические показатели токсического воздействия нилотиниба на эндотелий с применением методов лазерной допплеровской флоуметрии и оценки маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с хроническим миелолейкозом.

Материал и методы

Для участия в данном исследовании был проведен отбор пациентов с диагнозом хронический миелолейкоз (хроническая фаза), проходящих амбулаторное лечение на базах ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ (г. Самара), ФГБУ «НМИЦ Гематологии» Минздрава РФ (г. Москва) и ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург) и находящихся в процессе перехода на вторую линию терапии – применение в качестве препарата выбора ингибитора тирозинкиназы II поколения нилотиниб в суточной дозировке 800 мг. Полученные данные обрабатывали и интерпретировали в ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ. Диагноз хронический миелолейкоз был подтвержден наличием Ph-хромосомы и химерного гена BCR-ABL.

Всего было проанализировано 218 человек с февраля 2022 по май 2023 года. Учитывая критерии невключения, в исследование не вошло 62 (28,4%) человека с установленными сердечно-сосудистые заболеваниями, 6 (2,75%) человек с выявленной мутацией гена BCR-ABL T315I и 44 (20,2%) человек, отказавшихся от участия в исследовании. Оставшиеся пациенты были разделены на группы с учетом назначенного ИТК II линии. Таким образом, методом сплошной выборки в исследование было включено 35 человек. Из них 15 (42,86%) мужчин, медиана возраста составила 47 лет (44,5;54), медиана веса – 70 кг (67;76), медиана роста – 170 см (166;175,5), медиана индекса массы тела – 24,5 кг/м^2 (23,75;25), у 4 (11,43%) пациентов был положительный статус табакокурения.

К критериям включения в данное исследование относились пациенты в возрасте от 40 до 60 лет с установленным диагнозом хронический миелолейкоз (хроническая фаза) до начала второй линии терапии препаратом выбора – ингибитором тирозинкиназы II поколения нилотинибом. Каждый включенный в исследование пациент подписал добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

К критериями невключения относились: факт наличия в анамнезе установленных заболеваний сердечно-сосудистой системы (перенесенный инфаркт миокарда, артериальная гипертензия 2- и 3-й степеней, фибрилляция и трепетание предсердий, ишемическая болезнь сердца II-IV ФК, ХСН II-IV ФК (NYHA)), а также перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет I и II типов, наличие гемодинамически значимых атеросклеротических поражений артерий, под-

твержденные данными ультразвуковой допплерографией брахиоцефальных сосудов (УЗДГ БЦС), онкологических заболеваний других локализаций, воспалительных заболеваний в стадии обострения, мутации гена BCR:ABL1, при которых не показаны ингибиторы тирозинкиназы, отказ от участия в исследовании.

Критериями исключения из исследования являлись: прогрессия артериальной гипертензии до 2- или 3-ей степеней, ишемической болезни сердца до II-IV функционального класса, развитие фибрилляции и трепетания предсердий в процессе терапии ингибитором тирозинкиназы нилотинибом, а также выявление снижения глобальной продольной деформации миокарда (менее 15%), дисфункции эндотелия по данным лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ), отказ больного от дальнейшего участия в исследовании.

Всем пациентам, участвующим в исследовании, были проведены исследования стандартных клинических параметров – пол, возраст, индекс массы тела, статус табакокурения, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, лабораторных показателей, включая маркеры эндотелиальной дисфункции – эндотелин-1, фактор роста эндотелия сосудов, гомоцистеин, а также проведен анализ микроциркуляции методом лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) сосудов кожи. Проводилась оценка уровня базальной перфузии, коэффициента вариации колебаний кровотока, амплитуд колебаний кровотока, обусловленных эндотелиальным (Аэ), нейрогенным (Ан) и миогенным (Ам) механизмом регуляции сосудистого тонуса. Исследуемые показатели оценивались в четырех контрольных точках: до начала второй линии терапии ИТК исследуемым препаратом нилотиниб в суточной дозировке 800 мг, через 3, 6 и 12 месяцев, согласно критериям ответа на терапию в соответствии с клиническими рекомендациями.

Статистический анализ выполнялся с использованием программы SPSS Statistics версии 25 для операционной системы Windows 11 (производство IBM, США). Проверка соответствия распределению по нормальному закону осуществлялась критерием Колмогорова–Смирнова с коррекцией Лилиефорса. Поскольку распределение отличалось от нормального закона, количественные характеристики были описаны через медиану (Me), нижний квартиль (Q1) и верхний квартиль (Q3). При сравнении трех и более зависимых выборок использовался критерий Фридмана. Категоричные переменные представлялись в виде абсолютных чисел с указанием процента. Чтобы выявить различия между качественными признаками, применялся критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона, если число наблюдений в каждой ячейке итоговой таблицы было большим или равно 10. Если же количество наблюдений колебалось от пяти до девяти включительно, то использовалась поправка Йетса на непрерывность. Когда число наблюдений в какой-либо ячейке оказывалось меньше пяти, задействовали точный метод Фишера.

Принятый уровень критической значимости (p-значение) составлял $p<0,05$ с учетом выбранных методов статистического анализа.

Результаты

Подробная клинико-демографическая характеристика исследуемой группы пациентов представлена в табл. 1.

В ходе физикального обследования пациентов исследуемой группы к 6 месяцу терапии нилотинибом у 8 из 35 (22,85%) зафиксированы высокие цифры артериального давления. В связи с этим данные пациенты были направлены на дообследование – суточное мониторирование артериального давления, по результатам которого у 3 (8,57%) пациентов зарегистрирована прогрессия и еще у 5 (14,28%) впервые выявлена АГ 2-й степени, что явилось критерием исключения из данного исследования. К 12-му же месяцу наблюдения, из оставшихся 20 человек повышение АД выявилось у 3 из 20 (15%) пациентов, после дообследования которых развитие АГ 1-й степени зарегистрировано у 1 пациента (5%) и АГ 2-й степени еще у 2 (10%). Также к 6-му месяцу приема нилотиниба зарегистрировано развитие ХСН I ф.кл. (NYHA) у 1 пациента из 35 (2,86%). К 12-му же месяцу у 2 из 20 (5,71%) человек отмечалось развитие стабильной стенокардии напряжения ФК I и ХСН I ф.кл. (NYHA).

Таблица 1

Частота развития симптомов поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХМЛ через 3, 6 и 12 месяцев терапии нилотинибом

Поражение сердечно-сосудистой системы	Количество пациентов с ХМЛ				p-значение
	До терапии (n=35)	Через 3 месяца (n=35)	Через 6 месяцев (n=35)	Через 12 месяцев (n=20)	
АГ	4 (11,4%)	4 (11,4%)	8 (22,8%)	3 (15,0%)	ГБ 1 степени p=0,392 ГБ 2 степени p=0,500
ИБС. ССН I ф.кл.	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	2 (5,71%)	0,112
ХСН I ф.кл. (NYHA)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (2,86%)	2 (5,71%)	0,112

Примечание. p-значение – значимость отличий в показателях у пациентов в контрольных точках. АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ССН – стабильная стенокардия напряжения; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Во время обследования пациентов применялся опросник Роуза, на основании результатов которого пациенты направлялись на проведение стресс-эхокардиографии – был подтвержден диагноз стабильная стенокардия напряжения ФК I. Пациенты с развившимися сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы были направлены на консультацию к профильным специалистам с целью назначения кардиопротективной терапии. Мы считаем возможным, что патология сердечно-сосудистой системы у пациентов исследуемой группы развилась на фоне использования исследуемого препарата, что согласуется с современными литературными данными [8].

Всем пациентам, включенным в исследование, была проведена оценка параметров липидного спектра, уровня глюкозы, С-реактивного белка, фибриногена, а также маркеров эндотелиальной дисфункции – эндотелина-1, фактора роста эндотелия сосудов и гомоцистеина. Подробно показатели представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Лабораторные показатели пациентов с ХМЛ через 3, 6 и 12 месяцев терапии нилотинибом

Признак	Кол-во пациентов				p-значение
	До терапии (n=35)	Через 3 месяца (n=35)	Через 6 месяцев (n=35)	Через 12 месяцев (n=20)	
Глюкоза, ммоль/л	5,3 (4,98; 5,48)	5,27 (5,02; 5,49)	5,29 (4,99;5,49)	5,11 (4,84;5,27)	<0,001 до 3мес: 0,338 до 6мес: 0,107 до 12мес: 0,006 3мес.-6мес.: 0,057 3мес.-12мес.: 0,004 6 мес.-12мес.:<0,001
ОХ, ммоль/л	4,79 (4,23; 5,4)	4,67 (4,17; 5,24)	5,37 (4,43;6,22)	4,86 (4,06;5,38)	0,053
ЛВП, ммоль/л	1,66 (1,33; 1,78)	1,7 (1,38; 1,86)	1,69 (1,54;1,92)	1,59 (1,49;1,84)	0,569
ЛНП, ммоль/л	2,44 (1,96;3,0)	2,33 (1,85; 2,96)	2,51 (1,87;3,52)	2,2 (1,83;3,28)	0,225
ТГ, ммоль/л	1,56 (1,35; 1,77)	1,56 (1,38; 1,74)	1,56 (1,45;1,7)	1,56 (1,44;1,69)	0,140
СРБ	1,56 (0,66;2,2)	1,61 (0,82; 2,2)	1,58 (0,83;2,18)	1,11 (0,55;2,00)	0,001 до 3мес: 0,053 до 6мес: 0,053 до 12мес: 0,014 3 мес.-6мес.: 0,872 3 мес.-12мес.: 0,021 6 мес.-12мес.: 0,007
Фибриноген, г/л	2,91 (2,55; 3,16)	2,77 (2,52; 3,08)	2,61 (2,28;2,98)	2,63 (2,26;2,76)	<0,001 до 3мес.: 0,001 до 6мес.: <0,001 до 12мес.: <0,001 3 мес.-6мес.: <0,001 3 мес.-12мес.: 0,004 6 мес.-12мес.: 0,632

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

Таблица 3

Маркеры повреждения эндотелия у пациентов с ХМЛ через 3, 6 и 12 месяцев терапии нилотинибом

Признак	Кол-во пациентов				p-значение
	До терапии (n=35)	Через 3 месяца (n=35)	Через 6 месяцев (n=35)	Через 12 месяцев (n=20)	
ЭТ-1, пг/мл	16,55 (14,28; 18,96)	43,17 (25,06; 61,24)	91,89 (43,9; 174,27)	198,0 (195,8; 201,1)	<0,001 До лечения – 3 месяца p=0,021 до лечения – 6 месяцев p<0,001 3 месяца – 6 месяцев p=0,021 до лечения – 12 месяцев p=0,006
VEGF, пг/м	87,42 (74,4; 102,46)	209,16 (195,28; 281,08)	468,92 (346,49; 713,53)	1012,1 (994,3; 1038,7)	<0,001 до лечения – 3 месяца p=0,019 до лечения – 6 месяцев p<0,001 3 месяца – 6 месяцев p=0,019 до лечения – 12 месяцев p=0,006
Гомоцистеин, нг/мл	195,37 (183,44; 226,52)	412,25 (301,94; 451,44)	808,22 (451,77; 849,27)	1220,3 (1202,0; 1234,5)	<0,001 до лечения – 3 месяца p=0,020 до лечения – 6 месяцев p<0,001 3 месяца – 6 месяцев p=0,020 до лечения – 12 месяцев p=0,007

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

Анализируя данные лабораторных показателей исследуемой группы к 6-му месяцу терапии нилотинибом, можно наблюдать нарастание уровня глюкозы и показателей липидного профиля без статистически значимых отклонений у 21 (60,0%) пациента в пределах референтных значений. Уровни С-реактивного белка и фибриногена сохраняются в пределах допустимых значений с тенденцией к снижению. К 12-му месяцу наблюдения, учитывая уменьшение количества пациентов целевой группы, стоит отметить статистически значимое ($p<0,05$) нарастание уровня глюкозы и показателей липидного профиля, что отражает вероятное развитие эндотелиальной дисфункции и является поводом для дальнейшего мониторинга. При оценке уровня С-реактивного белка статистически значимых изменений не выявлено. Показатель фибриногена находился в пределах референтных значений ($p=0,013$).

Оценивая показатели маркеров повреждения эндотелия у пациентов исследуемой группы, следует отметить статистически значимые ($p<0,001$) увеличения ЭТ-1, фактора роста эндотелия сосудов и гомоцистеина к 6-му месяцу терапии исследуемым препаратом. Однако только у 15 из 35 (42,85%) пациентов увеличения данных параметров следует расценивать как существенные, отражающие дисфункцию эндотелия. К 12-му месяцу наблюдения у оставшихся в исследовании 20 человек выявлены статистически значимые увеличения ($p<0,05$) исследуемых параметров. Но лишь у 4 из 20 (20%) пациентов данное нарастание показателей маркеров повреждения эндотелия можно расценить как вероятное формирование эндотелиотоксичности. Полученные данные находят свое подтверждение в исследованиях российских и зарубежных коллег [8-9].

Оценка типа микроциркуляции была проведена методом ЛДФ сосудов кожи. Был использован портативный анализатор лазерной микроциркуляции крови «ЛАЗМА ПФ» (ООО Научно-производственное предприятие «Лазма», Москва). Основные параметры представлены в табл. 4.

Таблица 4

Основные параметры микроциркуляции по данным лазерной допплеровской флоуметрии

Признак	Кол-во пациентов				р-значение
	До терапии (n=35)	Через 3 месяца (n=35)	Через 6 месяцев (n=35)	Через 12 месяцев (n=20)	
М, пф.ед	17,7 (17,3;17,9)	17,4 (17,0;17,7)	17,2 (16,7;17,4)	16,4 (15,9;16,8)	<0,001 до лечения – 3 месяца p=0,020 до лечения – 6 месяцев p<0,001 3 месяца – 6 месяцев p=0,020 до лечения – 12 месяцев p=0,006
Kv %	8,16 (7,83;8,23)	7,89 (7,61;8,01)	7,63 (7,38;7,83)	7,50 (7,06;7,97)	<0,001 до лечения – 3 месяца p=0,019 до лечения – 6 месяцев p<0,001 3 месяца – 6 месяцев p=0,019 до лечения – 12 месяцев p=0,007
Аэ	0,44 (0,43;0,45)	0,45 (0,45;0,46)	0,47 (0,47;0,47)	0,46 (0,46;0,47)	<0,001 до лечения – 6 месяцев p<0,001 3 месяца – 6 месяцев p=0,014 до лечения – 12 месяцев p=0,006
Ан	0,52 (0,51;0,54)	0,49 (0,48;0,50)	0,47 (0,46;0,48)	0,49 (0,46;0,49)	<0,001 до лечения – 3 месяца p=0,021 до лечения – 6 месяцев p<0,001 3 месяца – 6 месяцев p=0,021 до лечения – 12 месяцев p=0,006
Ам	0,49 (0,48;0,50)	0,45 (0,45;0,47)	0,43 (0,43;0,46)	0,44 (0,43;0,45)	<0,001 до лечения – 3 месяца p=0,019 до лечения – 6 месяцев p<0,001 3 месяца – 6 месяцев p=0,019 до лечения – 12 месяцев p=0,006

Примечание. р-значение – значимость отличий в показателях между исследуемыми пациентами в контрольных точках: М – уровень базальной перфузии, пф. ед. – перфузионные единицы; Kv – коэффициент вариации; Аэ – амплитуда эндотелиальных вазомоций; Ан – амплитуда нейрогенных вазомоций; Ам – амплитуда миогенных вазомоций.

При анализе показателей микроциркуляции изучаемой группы методом ЛДФ к 6-му месяцу терапии нилотинибом зафиксированы статистически значимые ($p<0,001$) снижения уровня базальной перфузии, коэффициента вариации кровотока, а также нейрогенной и миогенной амплитуд вазомоций. Учитывая, что данные значения оставались в пределах допустимых, их снижение следует расценивать как возможное формирование эндотелиальной дисфункции, предполагающее более тщательное наблюдение за данной группой пациентов. Однако, у 8 из 35 (22,85%) человек выявленное снижение показателей микроциркуляции указывает на проявления вазоконстрикции. При наблюдении за целевой груп-

пой пациентов к 12-му месяцу зарегистрированы статистически значимые (p<0,005) снижения показателей микроциркуляции, но лишь у 2 из 20 (10%) человек выявленные изменения следует расценивать как проявления сформировавшейся эндотелиальной дисфункции.

Обсуждение

При обследовании пациентов с диагнозом хронический миелолейкоз (хроническая фаза) до начала и в течение терапии ИТК II поколения нилотинибом в суточной дозировке 800 мг полученные результаты параметров маркеров повреждения эндотелия и микроциркуляции, представляют собой ознакомительные данные, отражающие изменения в сосудистой стенке. Следует отметить также, что проявления эндотелиотоксичности развивались на различных сроках терапии.

Согласно данным различных многоцентровых клинических исследований, на фоне терапии ИТК существует высокая вероятность развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, включающих артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, гиперлипидемию, гипергликемию, тромбоз [10].

Анализ полученных данных на 6-м месяце терапии исследуемым препаратом показал, что у 8 из 35 (22,85%) пациентов зафиксировано наличие артериальной гипертензии 2-й степени, из них, у 3 (8,57%) человек в виде прогрессии и у 5 (14,28%) – впервые возникшая. Необходимо отметить развитие ХСН I ф.кл. (NYHA) у 1 (2,86%) пациента. При оценке параметров липидного профиля и глюкозы выявлен рост у 21 пациента (60,0%), без статистически значимых отклонений. Уровень С-реактивного белка и фибриногена сохранялся в рамках референтных значений.

Анализируя параметры маркеров повреждения эндотелия, следует отметить, что ЭТ-1 и фактор роста эндотелия сосудов являются наиболее изученными эндотелиальными вазоактивными медиаторами, а нарастание уровня гомоцистеина способствует развитию сердечно-сосудистой патологии посредством развития окислительного стресса [11]. У пациентов изучаемой группы наблюдалось статистически значимое (p<0,001) увеличение уровней ЭТ-1, фактора роста эндотелия сосудов и гомоцистеина. Однако зарегистрированные данные демонстрируют формирование эндотелиальной дисфункции только у 15 (42,85%) человек.

Метод оценки микроциркуляторного русла с помощью ЛДФ является неинвазивным и безопасным для пациента, позволяет выявить нарушения микроциркуляции на ранних стадиях. Оценка показателей микроциркуляции у 8 (22,85%) пациентов изучаемой группы показала статистически значимое (p<0,001) снижение базальной перфузии и коэффициента вариации кровотока, а также нейрогенной и миогенной амплитуд вазомоций, что является косвенным признаком развития дисфункции эндотелия и вазоконстрикции. Таким образом, полученные нами результаты обследования пациентов к 6-му месяцу терапии нилотинибом, согласуются с данными наших коллег [8], и требуют дальнейшего тщательного наблюдения. Учитывая наличие критерий исключения, 15 из 35 (42,85%) человек с проявлениями эндотелиальной токсичности выбыло из нашего исследования. Однако каждому пациенту была рекомендована консультация профильного специалиста с целью коррекции изменений и перевод на другой ИТК.

Исследование было продолжено с меньшим количеством человек, участвующих в исследовании. Анализ полученных данных нашего исследования на 12-м месяце наблюдения у 20 пациентов с диагнозом хронический миелолейкоз подтвердил, что проявление сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы возможно на любом сроке терапии ИТК. Развитие артериальной гипертензии 1- и 2-й степеней было зарегистрировано у 1 (5%) и 2 (10%) человек соответственно. Также зафиксировано развитие стабильной стенокардии напряжения ФК I и ХСН I ф.кл. (NYHA) у 2 из 20 (10%) пациентов. При оценке лабораторных показателей следует отметить статистически значимое (p<0,05) нарастание уровня глюкозы и показателей липидного профиля к 12-му месяцу. Показатели С-реактивного белка и фибриногена не демонстрировали изменений.

Анализируя параметры ЭТ-1, фактора роста эндотелия сосудов и гомоцистеина, стоит отметить, что по данным проведенного исследования у всех пациентов, находящихся на терапии ИТК II поколения нилотинибом, отмечался статистически значимый рост (p<0,05). Лишь у 4 (20%) человек данные изменения следует расценивать как возможное формирование эндотелиальной дисфункции. При оценке показателей микроциркуляции изучаемой группы пациентов у 2-х (10%) статистически значимо (p<0,05) снизились базальный уровень перфузии и коэффициент вариации колебаний кровотока, как критерии развившейся эндотелиотоксичности.

При проведении корреляционного анализа отмечена взаимосвязь показателей эндотелиальной дисфункции и параметров ЛДФ, что может способствовать развитию новых методов диагностики и лечения, связанных с дисфункцией эндотелия и нарушениями микроциркуляции.

Совокупность всех полученных в ходе исследования данных свидетельствует о возможности формирования проявлений эндотелиальной дисфункции на любом этапе применения препаратов ИТК, в частности нилотиниба. Выявленные изменения показателей микроциркуляции подтверждаются маркерами повреждения эндотелия и показателями липидного обмена. Таким образом, согласно полученным результатам, у 15 из 35 (42,85%) пациентов эндотелиальная токсичность зарегистрирована на 6-м месяце терапии ИТК нилотинибом, и у 4 из 20 (20%) человек на 12-м месяце, что следует расценивать как формирование патологического вазоспастического типа микроциркуляции. Принимая во внимание совокупность результатов обследования, следует сделать вывод о необходимости обследования пациентов с диагнозом хронический миелолейкоз до начала и в процессе лечения препаратами ИТК.

Выводы

Проанализировав полученные в ходе исследования клинико-диагностические показатели эндотелиотоксичности, у 15 из 35 (42,85%) пациентов выявлены проявления эндотелиальной дисфункции, которые развивались к 6 месяцам терапии нилотинибом в дозировке 800 мг в сутки, и еще у 4 из 20 (20%) человек – к 12 месяцам лечения.

Контроль маркеров повреждения эндотелия и микроциркуляции необходимо рассматривать в качестве одних из важных диагностических критериев развития патологии сердечно-сосудистой системы.

Учитывая совокупность полученных данных, мы считаем, что разработка универсального алгоритма диагностики и профилактики дисфункции эндотелия на любом этапе терапии ИТК при хроническом миелолейкозе будет способствовать существенному снижению прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Сведения об авторах статьи:

Черенова Сабина Геннадьевна – очный аспирант, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Адрес: 443079, г. Самара, пр-кт К. Маркса, 165Б. E-mail: s.g.cherenova@samsmu.ru.

Рубаненко Олеся Анатольевна – д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Адрес: 443079, г. Самара, пр-кт К. Маркса, 165Б. E-mail: o.a.rubanenko@samsmu.ru.

Гриценко Тарас Алексеевич – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Адрес: 443079, г. Самара, пр-кт К. Маркса, 165Б. E-mail: t.a.gricenko@samsmu.ru.

Ломаиа Елза Галактионовна – к.м.н., зав. НИО иммуноонкологии НИЦ персонализиированной онкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Адрес: 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2. E-mail: Lomaia_EG@almazovcentre.ru.

Туркина Анна Григорьевна – д.м.н., профессор, зав. клинико-диагностическим отделением гематологии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «НМИЦ Гематологии» Минздрава России. Адрес: 125167, г Москва, пр-д Новый Зыковский, 4. E-mail: turkianna@yandex.ru.

Давыдкин Игорь Леонидович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Адрес: 443079, г. Самара, пр-кт К.Маркса, 165Б. E-mail: i.l.davydkin@samsmu.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Early dynamics of chronic myeloid leukemia on nilotinib predicts deep molecular response / Y. Okamoto, M. Hirano, K. Morino [et al.] // npj Syst Biol Appl. – 2022. – Vol. 8. – P. 39. – DOI: 10.1038/s41540-022-00248-3.
2. Prognosis in Chronic Myeloid Leukemia: Baseline Factors, Dynamic Risk Assessment and Novel Insights / M. Iezza, S. Cortesi, E. Ottaviani [et al.] // Cells. – 2023. – Vol. 12, № 13. – P. 1703. – DOI: 10.3390/cells12131703.
3. Nilotinib vs. imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: long-term follow-up of the Japanese subgroup of the randomized ENESTnd trial / H. Nakamae, T. Fukuda, C. Nakaseko [et al.] // Int J Hematol. – 2018. – Vol. 107. – P. 327–336. – DOI: 10.1007/s12185-017-2353-7.
4. Cardiovascular issues in tyrosine kinase inhibitors treatments for chronic myeloid leukemia: a review / M. Santoro, S. Mancuso, V. Accurso [et al.] // Front. Physiol. – 2021. – DOI: 10.3389/fphys.2021.675811.
5. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis / H. M. Kantarjian, T. P. Hughes, R. A. Larson [et al.] // Leukemia. – 2021. – Vol. 35. – P. 440-453. – DOI: 10.1038/s41375-020-01111-2.
6. Гребанчиков, О. А. Эндотелиальная дисфункция как важнейший фактор развития критического состояния / О. А. Гребанчиков, В. Т. Долгих, М. Д. Прокофьев // Вестник СурГУ. Медицина. – 2021. – № 3 (49). – С. 51-60. – DOI: 10.34822/2304-9448-2021-3-51-60.
7. Change of concentration of biochemical markers of dysfunction of endothelium at intake of inhibitors of tyrosinekinase of I and II generations at patients with a chronic myeloid leukemia as risk factor of development of cardiovascular complications / K. V. Naumova, I. L. Davydkin, E. G. Lomaia, [et al.] // Russian Journal of Cardiology. – 2020. – Vol. 25, № S4. – P. 4219. – DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4219.
8. Кардиоваскулярная токсичность ингибиторов тирозинкиназы у пациентов с хроническим миелолейкозом / И. Л. Давыдкин, К. В. Наумова, А. М. Осадчук [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2018. – № 4. – С. 378-387.
9. The Risk of Arterial Thrombosis in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Treated With Second and Third Generation BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors May Be Explained by Their Impact on Endothelial Cells: An In-Vitro Study / H. Haguet, C. Bouvy, A. S. Delvigne [et al.] // Front Pharmacol. – 2020. – DOI: 10.3389/fphar.2020.01007.

10. Методическое письмо для кардиологов учреждений онкологического профиля по профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии / Ю. А. Васюк, Г. Е. Гендлин, Е. И. Емелина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 7. – С. 109-118.
11. Роль нарушений обмена гомоцистеина в патологических процессах / А. Г. Васильев, К. В. Морозова, Т. В. Брус [и др.] // Российские биомедицинские исследования. – 2022. – № 1. – С. 44-59.

REFERENCES

1. Okamoto Y, Hirano M, Morino K, [et al.] Early dynamics of chronic myeloid leukemia on nilotinib predicts deep molecular response. npj Syst Biol Appl. 2022;8:39. (in Engl) https://doi.org/10.1038/s41540-022-00248-3
2. Iezza M, Cortesi S, Ottaviani E, [et al. Prognosis in Chronic Myeloid Leukemia: Baseline Factors, Dynamic Risk Assessment and Novel Insights. Cells. 2023;12(13):1703. (in Engl) https://doi.org/10.3390/cells12131703
3. Nakamae H, Fukuda T, Nakaseko C, [et al.] Nilotinib vs. imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: long-term follow-up of the Japanese subgroup of the randomized ENESTnd trial. Int J Hematol. 2018;107:327–36. (in Engl) https://doi.org/10.1007/s12185-017-2353-7
4. Santoro M, Mancuso S, Accurso V, Di Lisi D, Novo G, Siragusa S. Cardiovascular Issues in Tyrosine Kinase Inhibitors Treatments for Chronic Myeloid Leukemia: A Review. Front Physiol. 2021 Jul 5;12:675811. (in Engl) doi: 10.3389/fphys.2021.675811. PMID: 34290617; PMCID: PMC8287514.
5. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, [et al.] Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. Leukemia. 2021;35:440–53. (in Engl) https://doi.org/10.1038/s41375-020-01111-2
6. Grebanchikov OA, Dolgikh VT, Prokof'ev MD. Endothelial dysfunction as the most important factor in the development of critical condition. Vestnik SurGU. Meditsina [Surgut State University Journal. Medicine]. 2021;3(49):51-60. (In Russ.) doi: 10.34822/2304-9448-2021-3-51-60
7. Naumova KV, Davydkin IL, Lomaia EG, [et al.] Change of concentration of biochemical markers of dysfunction of endothelium at intake of inhibitors of tyrosinekinase of I and II generations at patients with a chronic myeloid leukemia as risk factor of development of cardiovascular complications. Russian Journal of Cardiology. (in Engl) 2020;25(S4):4219. doi:10.15829/1560-4071-2020-4219
8. Davydkin IL, Naumova KV, Osadchuk AM, [et al.] Cardiovascular toxicity of tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. Klinicheskaya Onkogematologiya [Clinical Oncohematology]. 2018;11(4):378-87. (In Russ.)
9. Haguet H, Bouvy C, Delvigne AS, [et al.] The Risk of Arterial Thrombosis in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Treated With Second and Third Generation BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors May Be Explained by Their Impact on Endothelial Cells: An In-Vitro Study. Front Pharmacol. 2020. (in Engl) https://doi:10.3389/fphar.2020.01007
10. Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, [et al.] Methodological letter for cardiologists of oncological institutions on the prevention of cardiovascular complications of antitumor therapy. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2023;22(7):109-18. (In Russ.)
11. Vasil'ev AG, Morozova KV, Brus TV, [et al.] The role of homocysteine metabolism disorders in pathological processes. Rossiiskie Biomeditsinskie Issledovaniya [Russian Biomedical Research]. 2022;1:44-59. (In Russ.)

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2025-20-6-13-17
УДК 616.12-089.84
© Б.А. Олейник, В.В. Плечев, В.В. Плечева, 2025

Б.А. Олейник, В.В. Плечев, В.В. Плечева

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСА РЕСВЕРАТРОЛА, ФУКОИДАНА И L-ЦИТРУЛЛИНА НА ПОКАЗАТЕЛЬ СОСУДИСТОЙ ЖЕСТКОСТИ (CAVI), АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ У ПАЦИЕНТОВ С УМЕРЕННЫМ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Резюме

Цель. Оценить влияние 60-дневного приема комплекса ресвератрола, фукоидана и L-цитруллина на сосудистую жесткость (CAVI), артериальное давление (АД), липидный спектр и уровень системного воспаления.

Материал и методы. Проведено пилотное рандомизированное контролируемое исследование: 67 пациентов (средний возраст 52,3±6,7 года) с умеренным кардиоваскулярным риском. Пациенты были разделены на две группы: основная (n=32) получала комплекс «Формула поддержки сосудов» в течение 60 дней, контрольная (n=35) не получала вмешательства. До и после курса оценивались показатель CAVI, офисное АД, суточные показатели самоконтроля АД, уровни общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) и высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ).

Результаты. В основной группе зафиксировано статистически значимое снижение показателя CAVI с 8,5±0,9 до 7,9±0,8 ($p<0,01$). Также отмечено достоверное снижение систолического АД по данным самоконтроля с 138,4±7,2 до 132,1±6,8 мм рт. ст. ($p<0,05$) и диастолического АД с 86,3±5,1 до 82,7±4,9 мм рт. ст. ($p<0,05$). В группе вмешательства выявлено снижение уровня ЛПНП на 12,4% ($p<0,05$) и вч-СРБ на 27,8% ($p<0,01$). В контрольной группе значимых изменений не произошло. Нежелательных явлений не зарегистрировано.

Заключение. 60-дневный прием комплекса ресвератрола, фукоидана и L-цитруллина продемонстрировал положительное влияние на жесткость артерий, уровень АД, липидный профиль и маркер воспаления у пациентов с умеренным кардиоваскулярным риском. Полученные результаты обосновывают необходимость дальнейших более масштабных исследований.

Ключевые слова: ресвератрол, фукоидан, L-цитруллин, сосудистая жесткость, CAVI, артериальное давление, липидный спектр, С-реактивный белок.

B.A. Oleinik, V.V. Plechev, V.V. Plecheva

THE INFLUENCE OF A COMPLEX OF RESVERATROL, FUCOIDAN AND L-CITRULLINE ON VASCULAR STIFFNESS (CAVI), BLOOD PRESSURE AND BIOCHEMICAL MARKERS IN PATIENTS WITH MODERATE CARDIOVASCULAR RISK: RESULTS OF A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

Abstract

Purpose. To evaluate the effect of a 60-day course of a complex of resveratrol, fucoidan, and L-citrulline on vascular stiffness, blood pressure (BP), lipid profile, and systemic inflammation level.

Material and methods. A pilot randomized controlled trial was conducted. 67 patients (mean age 52.3±6.7 years old) with moderate cardiovascular risk were divided into two groups: the main group (n=32) received the «Vascular Support Formula» complex for 60 days, and the control group (n=35) received no intervention. Before and after the course, CAVI, office BP, daily self-monitored BP values, levels of total cholesterol (TC), low-density (LDL) and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, triglycerides (TG), and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were assessed.

Results. In the main group, a statistically significant decrease in CAVI from 8.5±0.9 to 7.9±0.8 ($p<0.01$) was recorded. A significant decrease in self-monitored systolic BP from 138.4±7.2 to 132.1±6.8 mm Hg ($p<0.05$) and diastolic BP from 86.3±5.1 to 82.7±4.9 mm Hg ($p<0.05$) was also noted. In the intervention group, a decrease in LDL level by 12.4% ($p<0.05$) and hs-CRP by 27.8% ($p<0.01$) was revealed. No significant changes occurred in the control group. No adverse events were registered.

Conclusion. A 60-day course of a complex of resveratrol, fucoidan, and L-citrulline demonstrated a positive effect on arterial stiffness, BP level, lipid profile, and inflammation marker in patients with moderate cardiovascular risk. The results obtained justify the need for further, larger-scale studies.

Keywords. Resveratrol, fucoidan, L-citrulline, vascular stiffness, CAVI, blood pressure, lipid profile, C-reactive protein.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире, что определяет необходимость поиска новых стратегий их профилактики и адъювантной терапии [1]. В последние десятилетия внимание исследователей все больше привлекает доклиническая стадия сердечно-сосудистого континуума, а именно – функциональные и структурные изменения артериальной стенки, предшествующие манифестным клиническим событиям. Ключевым звеном в этом процессе является увеличение жесткости артерий, которое признано независимым и мощным предиктором сердечно-сосудистого риска и общей смертности [2].

Золотым стандартом оценки артериальной жесткости является измерение скорости пульсовой волны (СПВ). Однако показатель Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI), разработанный в Японии, обладает значительным

преимуществом, так как он в меньшей степени зависит от уровня артериального давления в момент измерения, что повышает его воспроизводимость и диагностическую ценность [3]. CAVI отражает жесткость аорты, бедренной и большеберцовой артерий и является интегральным показателем состояния магистральных сосудов.

Параллельно с оценкой жесткости артерий поиск немедикаментозных и фармакологических методов ее коррекции представляет собой актуальную задачу современной кардиоваскулярной профилактики. Помимо модификации образа жизни, перспективным направлением является использование веществ натурального происхождения с доказанным вазопротективным, антиоксидантным и противовоспалительным потенциалом [4].

Среди таких веществ особый интерес представляет следующая комбинация трех компонентов:

Ресвератрол – природный фитоалексин класса стильбенов, содержащийся в кожуре красного винограда, арахисе и некоторых ягодах. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования демонстрируют его способность активировать сиртуины (SIRT1), улучшать функцию эндотелия за счет усиления синтеза оксида азота (NO) и подавления окислительного стресса, а также модулировать воспалительные процессы через ингибирование NF-κB пути [5, 6].

Фукоидан – сульфатированный гетерополисахарид, экстрагируемый из бурых водорослей. Его биологическая активность многогранна и включает антикоагулянтный, антитромботический, гиполипидемический и противовоспалительный эффекты. Фукоидан, как показано в исследованиях, может модулировать метаболизм липидов, способствуя очищению от ЛПНП через рецепторы печени, и подавлять хроническое воспаление низкой степени интенсивности, лежащее в основе атеросклероза [7,8].

L-цитруллин – аминокислота, являющаяся не только прямым предшественником L-аргинина – субстрата для синтеза NO эндотелиальной NO-синтазой (eNOS), но и более эффективным донатором NO, чем сам L-аргинин. Это связано с особенностями его метаболизма, позволяющими избежать «аргининового парадокса» и обеспечить более стабильную вазодилатацию [9, 10]. Улучшение NO-опосредованной вазодилатации является краеугольным камнем в снижении сосудистого тонуса и жесткости.

Предполагается, что синергетическое действие этой комбинации может одновременно воздействовать на несколько патогенетических механизмов развития сердечно-сосудистой патологии: эндотелиальную дисфункцию, окислительный стресс, дислипидемию и воспаление. Однако комплексное влияние данного состава на жесткость артерий, оцениваемую по CAVI, и сопутствующие биохимические маркеры у человека изучено недостаточно.

Цель исследования – оценить влияние 60-дневного приема комплекса, содержащего ресвератрол, фукоидан и L-цитруллин, на показатель сосудистой жесткости (CAVI), уровень артериального давления, параметры липидного спектра и концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) у пациентов с умеренным кардиоваскулярным риском.

Материал и методы

Дизайн исследования: пилотное проспективное рандомизированное одноцентровое исследование проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и Хельсинкской декларацией о правах человека и было одобрено локальным этическим комитетом при Башкирском государственном медицинском университете. Базой исследования являлась Клиника современной флебологии (г. Уфа). Рандомизация была осуществлена методом конвертов. Как исследователи, так и пациенты были проинформированы о назначенном лечении. Все пациенты подписали информированное согласие.

Критерии включения и исключения: в исследование включались мужчины и женщины 35-65 лет с умеренным кардиоваскулярным риском (наличие мягкой гипертензии, гиперхолестеринемии, курение, отягощенный семейный анамнез). Критериями исключения являлись тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, прием статинов или гипотензивных препаратов, аллергия на компоненты.

Вмешательство: 67 пациентов были рандомизированы в основную (n=32) и контрольную (n=35) группы. Основная группа получала комплекс, содержащий ресвератрол – 100 мг, фукоидан – 60 мг, L-цитруллин – 500 мг в суточной дозе (СГР № АМ.01.07.01.003. R.000354.04.25) 1 раз в день во время еды в течение 60 дней. Контрольная группа не получала вмешательства. Рекомендации по изменению образа жизни были даны пациентам обеих групп.

Методы оценки: на исходном визите и через 60 дней всем пациентам проводились: измерение CAVI на аппарате VaSera-2000 (Fukuda Denshi, Япония), измерение офисного АД; забор венозной крови натощак для определения уровня ОХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ и вч-СРБ. Пациенты вели самоконтроль АД (утренние и вечерние измерения с занесением в дневник).

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26. Данные представлены как M±SD. Для сравнения показателей внутри групп использовался парный t-критерий, между группами – ANOVA с повторными измерениями. Уровень статистической значимости был установлен на $p<0,05$.

Результаты

Из 67 рандомизированных пациентов все завершили исследование. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и исходным показателям (табл. 1).

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов

Параметр	Основная группа (n=32)	Контрольная группа (n=35)	p-value
Возраст, лет	51,8±6,5	52,7±6,9	0,58
Мужчины, n (%)	15 (46,9%)	17 (48,6%)	0,89
Курение, n (%)	9 (28,1%)	10 (28,6%)	0,96
CAVI	8,5±0,9	8,4±0,8	0,72
Офисное САД, мм рт. ст.	142,1±8,3	140,8±7,9	0,51
Офисное ДАД, мм рт. ст.	88,9±5,5	87,6±5,2	0,32
САД самоконтроль, мм рт. ст.	138,4±7,2	137,2±6,8	0,49
ДАД самоконтроль, мм рт. ст.	86,3±5,1	85,8±4,9	0,68
ОХС, ммоль/л	5,8±0,6	5,7±0,5	0,47
ЛПНП, ммоль/л	3,7±0,5	3,6±0,4	0,38
ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,3	1,2±0,2	0,91
ТГ, ммоль/л	1,8±0,4	1,7±0,3	0,27
вч-СРБ, мг/л	3,6±1,2	3,4±1,1	0,48

Динамика исследуемых параметров наблюдалась следующая (табл. 2):

- *CAVI:* в основной группе зафиксировано достоверное снижение показателя на 7,1% ($p<0,01$). В контрольной группе изменений не было.
- *Артериальное давление:* в основной группе отмечено значимое снижение как систолического, так и диастолического АД по данным самоконтроля ($p<0,05$). Офисное АД также имело тенденцию к снижению, но не достигло статистической значимости.
- *Липидный спектр:* в основной группе зарегистрировано снижение уровня ЛПНП на 12,4% ($p<0,05$) и тенденция к снижению ОХС. Уровень ЛПВП и ТГ значимо не изменился.
- *Маркеры воспаления:* уровень вч-СРБ в основной группе снизился на 27,8% ($p<0,01$). В контрольной группе динамики не наблюдалось.

Переносимость добавки была хорошей, серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Таблица 2

Динамика изучаемых показателей через 60 дней

Параметр	Основная группа (n=32)	p-value	Контрольная группа (n=35)	p-value
CAVI	7,9±0,8**	<0,01	8,5±0,9	0,41
Офисное САД, мм рт. ст.	139,2±8,1	0,08	141,1±8,0	0,84
Офисное ДАД, мм рт. ст.	87,1±5,4	0,12	87,9±5,3	0,78
САД самоконтроль, мм рт. ст.	132,1±6,8*	<0,05	137,5±7,1	0,79
ДАД самоконтроль, мм рт. ст.	82,7±4,9*	<0,05	86,0±5,0	0,75
ОХС, ммоль/л	5,5±0,6	0,06	5,8±0,6	0,38
ЛПНП, ммоль/л	3,24±0,5*	<0,05	3,65±0,4	0,52
ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,3	0,15	1,2±0,2	0,91
ТГ, ммоль/л	1,7±0,4	0,21	1,8±0,3	0,17
вч-СРБ, мг/л	2,6±0,9**	<0,01	3,5±1,2	0,63

Примечание: * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$ по сравнению с исходным уровнем внутри группы.

Обсуждение

Настоящее исследование продемонстрировало, что 60-дневный прием комбинации, содержащей ресвератрол, фукоидан и L-цитруллин, приводит к статистически и клинически значимому улучшению комплекса ключевых маркеров кардиоваскулярного здоровья у пациентов с умеренным риском. Наиболее значимым результатом является достоверное снижение показателя CAVI на 7,1% в группе вмешательства. CAVI является надежным интегральным показателем жесткости артерий от аорты до лодыжек, и его снижение свидетельствует об улучшении эластических свойств магистральных сосудов [3, 11]. Это крайне важно, так как именно увели-

чение артериальной жесткости является независимым фактором риска и предшественником развития гипертензии, сердечной недостаточности и других ССЗ [2]. Полученный эффект может быть объяснен синергическим действием всех трех компонентов. L-цитруллин, эффективно повышая биодоступность NO, способствует вазодилатации и снижает тонус гладкой мускулатуры сосудов, что непосредственно влияет на их функциональные свойства [9,10]. Ресвератрол благодаря своей способности активировать SIRT1 и подавлять окислительный стресс защищает эндотелий и коллагеновые волокна сосудистой стенки от деградации, опосредованно способствуя сохранению ее эластичности [5, 6]. Фукоидан, снижающий системное воспаление (о чем свидетельствует падение уровня вч-СРБ), может замедлять процессы ремоделирования артериальной стенки и отложения в ней коллагена, которые являются гистологическим субстратом жесткости [7,8].

Выявленное снижение артериального давления, особенно по данным самоконтроля, которые считаются более репрезентативными и менее подверженными эффекту «белого халата», полностью согласуется с фармакодинамикой L-цитруллина. Многочисленные исследования подтверждают его гипотензивный эффект, опосредованный усилением NO-зависимой вазодилатации [9,12]. Важно отметить, что снижение АД произошло на фоне улучшения состояния сосудов (снижения CAVI), что указывает на комплексное позитивное воздействие на сердечно-сосудистую систему, а не просто на симптоматический эффект.

Улучшение липидного профиля, а именно – достоверное снижение уровня холестерина ЛПНП, с высокой долей вероятности можно отнести к действию фукоидана. Механизм его гиполипидемического эффекта, продемонстрированный в экспериментальных моделях, может быть связан с активацией рецепторов ЛПНП в печени и ингибированием активности ключевых ферментов синтеза холестерина [7,8]. Ресвератрол также может вносить вклад в модуляцию липидного обмена, хотя в нашем исследовании изменение уровня ОХС не достигло строгой статистической значимости (p=0,06), показав выраженную тенденцию.

Значимое снижение уровня вч-СРБ на 27,8% является одной из ключевых находок нашего исследования. Вч-СРБ – не только маркер, но и активный участник системного воспаления низкой интенсивности, лежащего в основе атеросклероза и сосудистого ремоделирования [13]. Столь выраженный противовоспалительный эффект, по-видимому, является результатом комбинированного действия ресвератрола, известного своими свойствами ингибировать провоспалительные цитокины через путь NF-κB [6], и фукоидана, модулирующего иммунный ответ [8]. Подавление хронического воспаления является основой не только для стабилизации атеросклеротической бляшки, но и для улучшения общей функции эндотелия и снижения сосудистой жесткости.

Ограничения исследования:

- отсутствие плацебо-группы не позволяет полностью исключить потенциальный эффект плацебо, особенно в части субъективных ощущений (хотя объективные показатели CAVI и биохимии менее ему подвержены).
- небольшой размер выборки и короткая продолжительность вмешательства не позволяют оценить отдаленные клинические исходы (например, частоту сердечно-сосудистых событий) и устойчивость достигнутых эффектов.
- отсутствие измерения уровня NO или его метаболитов в крови не позволяет напрямую подтвердить предполагаемый механизм действия, связанный с NO-опосредованной вазодилатацией.
- в исследовании участвовали пациенты, не получавшие постоянной гипотензивной или липидснижающей терапии, что ограничивает экстраполяцию результатов на общую популяцию, часто уже получающую лечение.

Заключение

Несмотря на указанные ограничения, полученные результаты являются обнадеживающими и клинически значимыми. Комбинация ресвератрола, фукоидана и L-цитруллина продемонстрировала многокомпонентный положительный эффект на патогенетические звенья сердечно-сосудистого риска: жесткость артерий, давление, липидный профиль и системное воспаление.

Данное исследование служит веским основанием для проведения более масштабных и длительных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Будущие работы должны быть направлены на подтверждение полученных данных на более крупных и разнообразных когортах, включая пациентов на фоне стандартной терапии, а также на изучение отдаленных клинических результатов и углубленное исследование молекулярных механизмов выявленных эффектов.

Сведения об авторах статьи:

Олейник Богдан Александрович – д.м.н., профессор кафедры госпитальной и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: bogdan-ufa@mail.ru.

Плечев Владимир Вячеславович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Плечева Владислава Владимировна – клинический ординатор кафедры кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя / С.А. Бойцов, О.М. Драпкина, Е.В. Шляхто [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 3007.
2. Гапон, Л.И. Артериальная гипертония и жесткость артериальной стенки в клинической практике: обзор литературы / Л.И. Гапон // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 5. – С. 5924.
3. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives / K. Shirai [et al.] // J. Atheroscler. Thromb. – 2011. – Vol. 18, № 11. – P. 924–938.
4. Cicero, A.F.G. Role of phytochemicals in the management of metabolic syndrome / A.F.G. Cicero, A. Colletti // Phytomedicine. – 2016. – Vol. 23, № 11. – P. 1134–1144.
5. Cardioprotection by resveratrol: A human clinical trial in patients with stable coronary artery disease / K. Magyar [et al.] // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2012. – Vol. 50, № 3. – P. 179–187.
6. Tóth, E. Resveratrol and endothelial function: A literature review / E. Tóth, A. F. G. Cicero // Pharmacol. Res. – 2021. – Vol. 173. – P. 105881.
7. Therapies from Fucoidan: An Update / J.H. Fitton [et al.] // Mar. Drugs. – 2015. – Vol. 13, № 9. – P. 5920–5946.
8. The Antidepressant-like Effects of Fucoidan in Rats Exposed to Chronic Unpredictable Mild Stress Are Associated with NF-κB Signaling Pathway / Y. Wang [et al.] // Mar. Drugs. – 2020. – Vol. 18, № 6. – P. 315.
9. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral L-citrulline and L-arginine: impact on nitric oxide metabolism / E. Schwedhelm [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2008. – Vol. 65, № 1. – P. 51–59.
10. Short-term effects of L-citrulline supplementation on arterial stiffness in middle-aged men / M. Ochiai [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2012. – Vol. 155, № 2. – P. 257–261.
11. Cardio-ankle vascular index (CAVI) correlates with aortic stiffness in the thoracic aorta using ECG-gated multi-detector row computed tomography / J. Suzuki [et al.] // Atherosclerosis. – 2014. – Vol. 235, № 2. – P. 239–245.
12. The effects of oral L-citrulline supplementation on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of clinical trials / D. Khalaf [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2022. – Vol. 36, № 10. – P. 887–899.
13. Ridker, P.M. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection / P.M. Ridker // Circ. Res. – 2016. – Vol. 118, № 1. – P. 145–156.
14. Mediterranean diet, dietary polyphenols and low grade inflammation: results from the MOLI-SANI study / M. Bonaccio [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2017. – Vol. 83, № 1. – P. 107–113.

REFERENCES

1. Boytsov, S.A., et. al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later // Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3007. (In Russ.)
2. Gapon, L.I. Hypertension and arterial wall stiffness in clinical practice: literature review // Russian Journal of Cardiology. 2024;29(5):5924. (In Russ.)
3. Shirai, K., et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives // J Atheroscler Thromb. 2011; 18(11):924-938.
4. Cicero, A.F.G., Colletti, A. Role of phytochemicals in the management of metabolic syndrome // Phytomedicine. 2016; 23(11):1134-1144.
5. Magyar, K., et al. Cardioprotection by resveratrol: A human clinical trial in patients with stable coronary artery disease // Clin Hemorheol Microcirc. 2012; 50(3):179-187.
6. Tóth, E., et al. Resveratrol and endothelial function: A literature review // Pharmacol Res. 2021; 173:105881.
7. Fitton, J.H., et al. Therapies from Fucoidan: An Update // Mar Drugs. 2015. 13(9):5920-5946.
8. Wang, Y., et al. The Antidepressant-like Effects of Fucoidan in Rats Exposed to Chronic Unpredictable Mild Stress Are Associated with NF-κB Signaling Pathway // Mar Drugs. 2020; 18(6):315.
9. Schwedhelm, E., et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral L-citrulline and L-arginine: impact on nitric oxide metabolism // Br J. Clin Pharmacol. 2008; 65(1):51-59.
10. Ochiai, M., et al. Short-term effects of L-citrulline supplementation on arterial stiffness in middle-aged men // J. Cardiol. 2012; 155(2):257-261.
11. Suzuki, J., et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) correlates with aortic stiffness in the thoracic aorta using ECG-gated multi-detector row computed tomography // Atherosclerosis. 2014; 235(2):239-245.
12. Khalaf, D., et al. The effects of oral L-citrulline supplementation on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of clinical trials // J. Hum Hypertens. 2022; 36(10):887-899.
13. Ridker, P.M. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection // Circ Res. 2016; 118(1):145-156.
14. Bonaccio, M., et al. Mediterranean diet, dietary polyphenols and low grade inflammation: results from the MOLI-SANI study // Br J. Clin Pharmacol. 2017; 83(1):107-113.

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2025-20-6-18-23
УДК 616.12-089
© Коллектив авторов, 2025

М.А. Сазоненков[1,2], А.С. Москалёв[2],
А.М. Татаринцев[1,2], Х.Х. Исматов[2], Д.Д. Москалёва[2]

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПЛАСТИКИ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА. СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ РЕЗЕКЦИИ И ПЛИКАЦИИ ЗАДНЕЙ СТВОРКИ

[1]ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», г. Белгород
[2]ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород

Резюме

Порок митрального клапана сердца является одним из основных диагнозов, оперируемых в кардиохирургии в настоящее время. Существуют ряд методов его хирургической коррекции, их преимущества все еще обсуждаются. Мы применяли две разновидности «Французской коррекции».

Цель. Выявить преимущества пликационной и резекционной пластики пролапса задней створки митрального клапана (ЗСМК) на данных одного отделения. Сравнить отдаленные результаты применения обоих методов оперативного лечения дегенеративной недостаточности митрального клапана (ДМН) за период 2015-2024 годов.

Материал и методы. В Белгородской областной клинической больнице Святителя Иоасафа (БОКБ Святителя Иоасафа) в кардиохирургическом отделении за период с 01.01.2015 по 31.12.2024 было произведено 582 операции на митральном клапане. Дегенеративный митральный порок встречался в 296 случаях. Использовались следующие методики для его коррекции: пластическая реконструкция, изолированная имплантация опорного кольца, шовная аннулопластика, резекция и пликация задней створки. Выполнялись три вида резекции: треугольная, квадрангулярная и трапециевидная в зависимости от анатомии поражения ЗСМК.

Результаты. В группе резекции ЗСМК летальность составила 1 случай из 75 пациентов, в группе пликации также был 1 летальный случай из 64 пациентов. В группе резекции ЗСМК частота коррекции пролапса одного сегмента ЗСМК составила 91% случаев против 70% в группе пликации ЗСМК. В группе резекции исправление пролапса двух сегментов ЗСМК встретилось в значительно меньшем проценте случаев – 9%, в сравнении с 30% в группе пликации ЗСМК. Пиковый градиент в послеоперационном периоде в группе резекции был выше, чем в группе пликации. Степень регургитации на МК в послеоперационном периоде мало отличалась между группами.

Заключение. Оба метода резекционной и пликационной пластики пролапсов ЗСМК позволяют получить удовлетворительные результаты. Пликационный метод коррекции достаточно прост и позволяет произвести реконструкцию в случаях обширного пролапса задней створки.

Ключевые слова: порок митрального клапана, методы хирургического лечения, пластика митрального клапана.

M.A. Sazonenkov, A.S. Moskalev,
A.M. Tatarintsev, Kh.Kh. Ismatov, D.D. Moskaleva

IMMEDIATE RESULTS OF MITRAL VALVE REPAIR. COMPARISON OF POSTERIOR LEAFLET RESECTION AND PLICATION METHODS

Abstract

The heart mitral valve defect is one of the main diagnoses operated in cardiac surgery at present time. There are a number of methods of its surgical correction, their advantages are still being discussed. We used two varieties of «French correction».

*Purpose***.** To identify the advantages of plication and resection plastics of the posterior leaflet of the mitral valve (PLMV) on the material of one department. To compare the long-term results of the use of both methods of surgical treatment of degenerative mitral valve insufficiency for the period of 2015-2024.

Material and methods. In the Belgorod regional clinical hospital of st. Joasaph, in the cardiac surgery department, 582 operations on the mitral valve were performed for the period of 01.01.2015-31.12.2024. Degenerative mitral valve disease occurred in 296 cases. The following techniques were used to correct the condition: plastic reconstruction, isolated support ring implantation, sutured annuloplasty, resection and plication of the posterior leaflet. Three types of resection were performed: triangular, quadrangular, and trapezoidal, depending on the anatomy of the posterior wall of the mitral valve lesion.

Results. In the PLMV resection group, there was 1 case of death out of 75 patients, and in the plication group, there was also 1 case of death out of 64 patients. In the PLMV resection group, the rate of correction of PLMV prolapse in one segment was 91% compared to 70% in the PLMV plication group. In the resection group, correction of prolapse of two segments of the PLMV was observed in a significantly lower percentage of cases - 9%, compared to 30% in the PLMV plication group. The peak gradient in the postoperative period in the resection group was higher than in the plication group. The degree of regurgitation on the mitral valve in the postoperative period was similar between the groups.

Conclusion. Both methods of resection and plication plastic surgery of PLMV prolapses allow to obtain satisfactory results. The plication method of correction is rather simple and allows for reconstruction in cases of extensive posterior leaf prolapse.

Keywords: mitral valve defect, surgical treatment methods, mitral valve plasty.

Введение

Недостаточность митрального (МН) клапана – одна из наиболее распространенных проблем патологии клапанного аппарата [1,2]. Дегенеративная этиология в настоящее время является наиболее распространенной причиной недостаточности митрального клапана. Главной морфологической причиной порока служит изолированный пролапс задней створки.

Мы представляем опыт пластических реконструкций митрального клапана за 10-

летний период наблюдения в кардиохирургическом отделении Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. В нашей клинике применялись два метода пластики митрального клапана (МК): резекционная по А. Карпантье и пликационная. Сравнивали непосредственные результаты двух методов операций.

Материал и методы

За рассматриваемый период 01.01.2015-31.12.2024 было выполнено 582 операции на митральном клапане. Первичная и вторичная недостаточность митрального клапана была причиной операции в 296 случаях. Из 296 пациентов в 30 случаях имело место вмешательство при вторичной недостаточности митрального клапана.

В отделении выполнялись 4 типа пластических вмешательств на МК: резекция задней створки с имплантацией опорного кольца, пликация задней створки с имплантацией опорного кольца, имплантация опорного кольца, шовная аннулопластика. Из 191 пациента изолированная имплантация опорного кольца была выполнена 45 (22,47%) пациентам. Шовная аннулопластика была выполнена в 7 (3,46%) случаях. В обеих группах переходов в протезирование МК не было.

Большую долю составила резекция задней створки с имплантацией опорного кольца. Она была выполнена в 86 (42,6%) случаях. Из них в 11 (5,45%) случаях резекционная пластика оказалась неудовлетворительной по результатам гидравлической пробы, поэтому сразу переходила в протезирование МК. Таким образом, окончательно выполненной резекция задней стенки митрального клапана (ЗСМК) оказалась у 75 (37,12%) пациентов. В зависимости от анатомии поражения ЗСМК выполнялись три вида резекции: треугольная, квадриангулярная и трапециевидная.

Пликация задней створки с имплантацией опорного кольца была выполнена 66 пациентам. В двух случаях с выраженным миксоматозным избытком в задней створке в секторе Р2 пликация не привела к устранению недостаточности. Поэтому швы были сняты, и была успешно выполнена резекционная пластика с имплантацией опорного кольца. Эти пациенты были отнесены в группу резекционной пластики. То есть окончательно выполненной пликация была в 64 (31,68%) случаях. Таким образом, нами были сформированы две группы пациентов: 75 пациентов с резекционной и 64 пациента с пликационной пластикой митрального клапана (табл. 1). До хирургического вмешательства осуществлялся анализ значительного объема эхокардиографических данных (ТТЭХО-КГ) (табл. 2).

Полученные данные были обработаны с помощью программы MS Excel, пакета программного обеспечения IBM SPSS Statistic (версия 23.0).

Нормальное распределение, количественные переменные проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При близком к нормальному распределению количественных признаков их описали в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (±SD). До и послеоперационные результаты групп проверяли с помощью критерия Стьюдента. Сравнение качественных признаков проверяли с помощью точного метода Фишера. Результаты считали достоверными при получении значения $p<0,05$.

Таблица 1

Дооперационная клиническая характеристика пациентов в группах с резекцией и пликацией задней створки митрального клапана

Признак	Группа с резекцией ЗСМК (n=75)	Группа с пликацией ЗСМК (n=64)	Достоверность различий
Пол: Женщины Мужчины	 21 (28%) 54 (72%)	 19 (29,69%) 45 (70,31%)	F = 0,223
Средний возраст (лет)	56,87±9,83 (38-78)	59,53±10,18 (33-77)	p=0,12, p>0,05
Стадия ХСН: 1 2А 2Б	 22 (29,3%) 51 (68%) 2 (2,7%)	 24 (37,5%) 38 (59,4%) 2 (3,1%)	F= 1,054
ФК (NYHA): II III IV	 26 (34,6%) 43 (57,3%) 6 (8,1%)	 24 (37,5%) 35 (54,7%) 5 (7,8%)	F=0,35
Синусовый ритм: ФП Пароксизмальная форма ФП Постоянная форма	 32 (42,67%) 43 (57,33%)	 36 (56,25%) 28 (43,75%)	F=1,604
Сопутствующие коррекции: АКШ Пластика ТК	 12 (16%) 25 (33,33%)	 12 (18,75%) 18 (28,12%)	F=0,64

Примечание: ЗСМК – задняя створка митрального клапана, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, F – критерий Фишера, t – критерий Стьюдента, ФП-фибрилляция предсердий, ТК-трикуспидальный клапан

Таблица 2

Исходные ЭХО-кардиографические данные пациентов в группах с резекцией и пликацией задней створки митрального клапана

Признак	Группа с резекцией ЗСМК	Группа с пликацией ЗСМК	Достоверность различий
КДО ЛЖ (мл)	157,97±30,77 (104–265)	156,31±35,0 (69–207)	p=0,38, p>0,05
ФВ ЛЖ (%)	59,99±5,52 (50–71)	59,05±5,38 (44–71)	p=0,16, p>0,05
КДР ЛЖ (см)	4,61±0,36 (4–5,2)	4,79±0,49 (3,9–6,4)	p=0,1, p>0,05
МЖП (мм)	16,36±2,31 (14–22)	15,92±2,00 (11–22)	p=0,4, p>0,05
ЗСЛЖ (мм)	14,33±1,73 (12–17)	14,13±1,62 (10–17)	p=0,6, p>0,05
ММ ЛЖ (гр)	165,58±38,55 (129–293)	172,89±42,20 (103–245)	p=0,0029, p<0,05
Регургитация на митральном клапане	3,53±0,39 (3–4)	3,46±0,43 (3–4)	p=0,18, p>0,05
Легочная гипертензия (mm Hg)	56,03±13,61 (35–92)	56,51±17,48 (36–108)	p=0,42, p>0,05

Примечание: ЗСМК – задняя створка митрального клапана, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка.

В случаях выбора резекционных пластик при сегментарном ограниченном пролапсе без избыточности ткани створки выполнялась треугольная резекция. При распространении процесса на две раковины или при пролапсе одной очень большой раковины, распространенном на всю глубину створки, выполнялись четырехугольная или трапециевидная резекции ЗСМК. В обязательном порядке резекция дополнялась имплантацией опорного кольца «Меджинж», размеры 26-34 мм (рис. 1).

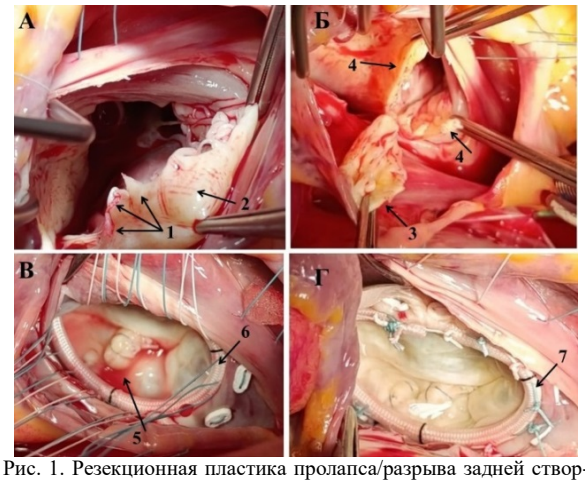


Рис. 1. Резекционная пластика пролапса/разрыва задней створки митрального клапана. Исходное поражение задней створки МК (А). Квадриангулярная резекция ЗСМК (Б). Сшивание краев резецированной задней створки и посадка опорного кольца (В). Итоговая картина состоятельной реконструкции МК с фиксированным опорным кольцом на гидравлической пробе (Г). Разорванные хорды в зоне Р-2 ЗСМК (1). Миксоматоз 2-й степени и пролабирование соседнего участка зоны Р-2 ЗСМК (2). Резекция участка Р-2. Видны неразорванные краевые хорды (3). Края сохраненных при резекции соседних зон задней створки (4). Двойным швом сшиты края ЗСМК (5). Посажено на П-швы опорное кольцо (6). Фиксировано опорное кольцо, состоятельная гидравлическая проба (7)

В большей части случаев пликация пролапса задней створки производилась по последовательности, описанной Gerbode F., 1962, Woo Y.J., 2012, которая включала двойной обвивной пликационный шов от свободного края створки к фиброзному кольцу и имплантацию жесткого опорного кольца МК. Причем стежки обеими нитями были одинаковыми и симметричными.

В 16 случаях из 64 (24,61%) имели место эпизоды: поражение миксоматозом (разрыв хорд) двух сегментов ЗСМК; поражение раковин глубиной до ФК МК; недифференцированность створки на 3 раковины двумя глубокими клефтами неопределенной формы; избыточность отдельных раковин задней створки; косого или широкого разрывов. В этих случаях приходилось выполнять более сложную последовательность пликационной пластики (рис. 2).

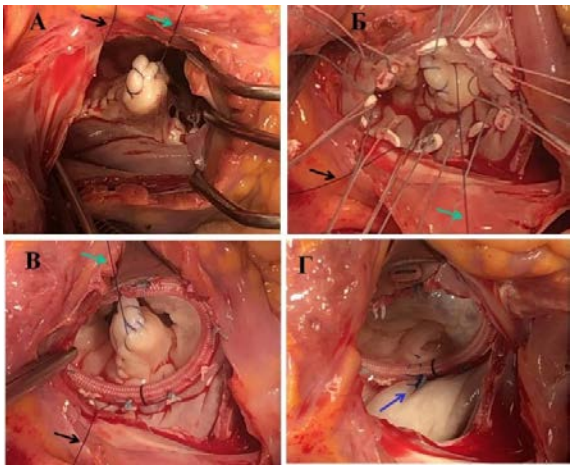


Рис. 2. Последовательная регулируемая поперечная пликация (сборивание) пораженного участка задней створки митрального клапана. Этапы операции: А. Первой нитью (черная стрелка) выполнена обвивным швом пликация пролабировавшего косого разрыва задней створки в зонах Р-2-Р-3. Вторая нить (зеленая стрелка) отведена в сторону. Б. Наложены швы на фиброзное кольцо митрального клапана. В. Посажено и подвязано опорное кольцо. Второй нитью начат второй обвивной плицирующий шов. Под контролем гидравлической пробы. Г. Обе нити прошили опорное кольцо и на нем завязаны (синяя стрелка)

Результаты

Госпитальная летальность составила 1 (1,66%) случай в первой группе. Причина – острый инфаркт миокарда после операции. Также 1 (1,56%) случай летального исхода был во второй группе. Развился острый инфаркт миокарда в результате прошивания огибающей артерии. Операция АВШ-ВТК не дала успеха.

Из хирургических осложнений в первой группе в двух случаях имело место стенозирование огибающей артерии опорным кольцом или его швами, что было выявлено по результатам коронарографии. В одном случае оно было устранено стентированием «ущемленно-

го» участка огибающей артерии; во втором случае – путем рестернотомии, аутовенозного шунтирования ветви тупого края при параллельном искусственном кровообращении. Во второй группе был случай ишемии огибающей артерии, устраненный рестернотомией, аутовенозным шунтированием ветви тупого края на параллельном искусственном кровообращении. Все трое пациентов были выписаны в срок в удовлетворительном состоянии. В каждой группе имелось по одному случаю имплантации постоянного ЭКС. Пациенты выписывались из отделения после подбора дозы варфарина на 8-е – 15-е сутки после операции. Сравнение групп показало, что по исследуемым параметрам статистически достоверной разницы нет (табл. 3).

Таблица 3

Время операции и ее этапов в группах резекционной и пликационной пластики митрального клапана

Признак	Резекционная пластика (N =75)	Пликационная пластика (N =64)	Достоверность различий
Время пережатия Ао (мин)	100,93±21,4 (69-187)	103,23±28,57 (64-162)	p=0,597 p>0,05
Время ИК (мин)	127±27,15 (80-226)	134,67±35,4 (90-279)	p=0,154 p>0,05
Время операции (мин)	247,15±38,25 (170-360)	251,4±52,66 (180-440)	p=0,590 p>0,05

Примечание: Ао – время пережатия аорты, ИК – время искусственного кровообращения.

Одиннадцати (12,79%) пациентам группы резекции ЗСМК из 75 пришлось провести протезирование клапана из-за неудовлетворительной реконструкции. В первой группе в результате неудовлетворительной пластики в 8 случаях из 75 (10,67%) произвели дополнительную пластику МК по Алфиери О., чего не было в группе пликации ЗСМК. Были 2 случая, когда из-за выраженного миксоматоза и обширности поражения, пликация «жестких» створок не привела к устранению регургитации. Проведение резекции ЗСМК привело к успешной коррекции.

В нашей выборке встречались следующие варианты поражения одного или двух сегментов задней створки митрального клапана: зона Р-1, зона Р-2, зоны Р-3, Р-1 – Р-2, Р-2 – Р-3, Р-1 – С-1 и Р-3 – С-3.

В группе резекции задней створки были выделены две подгруппы для сравнения результатов эхокардиографии, а именно – изолированная резекция ЗСМК (1 подгруппа) и резекция ЗСМК + пластика Алфиери О. (2 подгруппа).

Значительной оказалась разница между пиковым градиентом на МК. В 1-ой подгруппе он был 7,19±2,41 mm Hg против 14,55±6,98 mm Hg во 2-ой подгруппе. Также статистически значимой оказалась разница между средним градиентом на МК. В 1-ой подгруппе он был 2,78±1,08 mm Hg против 5,87±2,23 mm Hg во 2-ой подгруппе.

Средняя степень регургитации на МК после реконструкции также оказалась статистически значимой. В 1-ой подгруппе она была 1,35±0,44 ст. против 1,62±0,74 во 2-ой подгруппе. Различной была и степень легочной гипертензии в послеоперационном периоде при выписке. В 1-ой подгруппе она была 39,69±6,5 mm Hg против 44,75±6,98 mm Hg во 2-ой подгруппе (табл. 4).

Таблица 4

Сравнение ЭХО-кардиографических данных в непосредственном послеоперационном периоде

Показатели	Общая группа резекции		Группа пликации ЗСМК
	Изолированные резекции (1 подгруппа)	Резекции Алфиери О. (2 подгруппа)	
КДО ЛЖ (мл)	133,21±27,33 (77–211)	131,25±18,69 (115–170)	127,70±21,24 (94–178)
ФВ ЛЖ (%)	55,76±4,92 (41–73)	58±4,99 (55–69)	56,73±5,25 (44–65)
Градиент на МК пиковый (mm Hg)	7,19±2,41 (5–15,8)	14,55±6,98 (6,8–25,81)	7,17±2,6 (3,0–14,2)
Градиент на МК средний (mm Hg)	2,78±1,08 (2–7)	5,87±2,23 (3,9–10)	3,01±1,05 (1,0–5,6)
Регургитация на МК	1,35±0,44 (1–2,5)	1,62±0,74 (1–3)	1,36±0,45 (1–2,5)
Легочная гипертензия (mm Hg)	39,69±6,5 (25–50)	44,75±6,98 (32–58)	38,08±6,74 (25–52)

Обсуждение

Классическая резекционная методика («Французская коррекция») была описана Carpentier A. в 1983 году [6-8], успешно применяется хирургами и имеет отличные отдаленные результаты [9]. В настоящее время значительная часть хирургов считают, что техника имплантации неохорд безопасна, эффективна и долговременна [10-12]. Она обеспечила хорошие непосредственные отдаленные результаты при открытой мини инвазивной хирургии МК и переросла в методику протезирования хорд без искусственного кровообращения [14].

Метод пликации пораженного сегмента впервые был применен McGoon D.C. в 1960 году в виде одиночных швов, наложенных на пролабировавшие участки. Несколько позднее Gerbode F., 1962, выполнил пликацию двойным обвивным швом [15]. Метод оказался очень удобен в ограниченном пространстве доступа и заменил резекцию.

В нашем исследовании госпитальная смертность в обеих группах составила по од-

ному случаю, что не имело достоверного отличия.

В исходной группе резекции в 11 (12,79%) случаях пластика интраоперационно была признана несостоятельной и перешла в протезирование клапана. В группе пликации ЗСМК подобного перехода в протезирование не было.

Сопоставление эхокардиографических данных по окончании госпитализации выявило определенные различия. Была получена разница при сравнении в послеоперационном периоде пикового и среднего градиентов на митральном клапане. При пликации ЗСМК в большинстве случаев сохраняются физиологические градиенты и степени недостаточности клапана после реконструкции.

Таким образом, на основании полученных данных непосредственного послеоперационного периода можно заключить, что метод пликации задней створки МК позволяет получить хорошие результаты. Общая практика показала отличные результаты применения всех способов пластики.

Заключение

Оба метода, исследованных нами, позволяют получить удовлетворительные результаты. Однако мы отметили, что пликационный метод коррекции более прост в исполнении. Имеется возможность пластики нескольких раковин ЗСМК, отсутствует необходимость выбора доли створки и ее хорд для резекции. Сухожильные хорды максимально сохраняются при проведении пликации пораженного участка створки. Исключается необходимость имплантации неохорд и зависимость этого метода от анатомии сосочковых мышц. Эти преимущества позволяют предложить пликацию задней створки для работы практическим хирургам.

Сведения об авторах статьи:

Сазоненков Максим Александрович – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии НИУ БелГУ, сердечно-сосудистый хирург ОГБУЗ БОКБ. Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. E-mail: sazonenkov_ma@bokb.ru.

Москалёв Андрей Сергеевич – аспирант кафедры госпитальной хирургии НИУ БелГУ. Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. Тел: 8(4722) 30-12-11. E-mail: Andmos31@yandex.ru.

Татаринцев Андрей Михайлович – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной хирургии НИУ БелГУ, сердечно-сосудистый хирург ОГБУЗ БОКБ. Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. Тел: 8(4722) 30-12-11. E-mail: Andmos31@yandex.ru.

Исматов Хушбахтджон Хасанович – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной хирургии НИУ БелГУ. Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. Тел: 8(4722) 30-12-11. E-mail: khushbakht2018@mail.ru.

Москалёва Дарья Дмитриевна – преподаватель кафедры факультетской терапии НИУ БелГУ. Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. Тел: 8(4722) 30-12-11. E-mail: kukharova96@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амиров, Р.И. Пролапс митрального клапана / Р.И. Амиров, Т.В. Асатрян, Э.В. Куц и др. // Новости сердечно-сосудистой хирургии. – 2017. – № 3. – С. 182.
2. Клинические рекомендации по ведению, диагностике и лечению клапанных пороков сердца / Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Всероссийское научное общество кардиологов. – М., 2020.
3. Клинические рекомендации. Митральная недостаточность / Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Всероссийское научное общество кардиологов. – М., 2020.
4. Клинические рекомендации. Инфекционный эндокардит / Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Всероссийское научное общество кардиологов. – М., 2016.
5. Налётов, А.В. Пролапс митрального клапана: Современное состояние проблемы (Обзор литературы) / А.В. Налётов, Л.Ф. Чалая, О.Н. Москалюк и др. // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2020. – Т. 5, № 4. – С. 80.
6. Лебедев, Д.И. Оценка риска развития фибрилляции предсердий после реконструкции митрального клапана с использованием различных типов опорных колец в сроки до 12 месяцев после операции / Д.И. Лебедев, И.В. Двадцатов, А.В. Евтушенко // Вестник аритмологии. – 2025. – Т. 32, № 1. – С. 32-37.
7. Балканай, Г.Б. Клинико-функциональная характеристика пролапса митрального клапана / Г.Б. Балканай, М.Е. Елеусиз // Евразийский союз учёных. – 2016. – № 29. – С. 1.
8. Althunayyan, A. Mitral valve prolapse / A. Althunayyan, et al. // Expert Review of Cardiovascular Therapy. – 2019. – Vol. 17, №. 1. – P. 43-51. – doi: 10.1080/14779072.2019.1553619.
9. Soulat-Dufour, L. Restoring sinus rhythm reverses cardiac remodeling and reduces valvular regurgitation in patients with atrial fibrillation / L. Soulat-Dufour, S. Lang, K. Addetia, et al. // Journal of American College of Cardiology. – 2022. – Vol. 79. – P. 951-961.
10. Stone, G.W. Five-year follow-up after transcatheter repair of secondary mitral regurgitation / G.W. Stone, W.T. Abraham, J. Lindenfeld, et al. // New England Journal of Medicine. – 2023. – Vol. 388, №. 22. – P. 2037-2048. – doi: 10.1056/NEJMoa2300213.
11. Tiemuerniyazi, X. Treatment of moderate functional mitral regurgitation during aortic valve replacement: A cohort study / X. Tiemuerniyazi, F. Xu, Y. Song, et al. // Reviews in Cardiovascular Medicine. – 2023. – Vol. 24, №. 1. – P. 5. – doi: 10.31083/j.rcm2401005.
12. Toader, D.M. Echocardiographic quantification of mitral apparatus morphology and dynamics in patients with dilated cardiomyopathy / D. M. Toader // Journal of Internal Medical Research. – 2024. – Vol. 52, №. 2. – P. 3000605231209830. – doi: 10.1177/03000605231209830.
13. David, T.E. Long-term results of mitral valve repair for regurgitation due to leaflet prolapse / T.E. David, C.M. David, C. Manlhiot, J.M. Colman // Journal of American College of Cardiology. – 2019. – Vol. 74, №. 8. – P. 1044-1053. – doi: 10.1016/j.jacc.2019.06.052.
14. Percy, E. Long-term outcomes of right minithoracotomy vs hemisternotomy for mitral valve repair / E. Percy, S.A. Hirji, F. Yazdchi, et al. // Innovations (Phila). – 2020. – Vol. 15, №. 1. – P. 74-80. – doi: 10.1177/1556984519891966.
15. Brega, C. Periareolar approach in female patients undergoing mitral and tricuspid valve surgery: An almost invisible surgical access / C. Brega, E. Raviola, F. Zucchetta, et al. // Journal of Cardiac Surgery. – 2022. – Vol. 37, №. 9. – P. 2581-2585. – doi: 10.1111/jocs.16693.

REFERENCES

1. Amiragov R.I., Asatryan T.V., Kuts E.V., et al. Mitral valve prolapse. News of cardiovascular surgery. 2017;3:182.

2. Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. All-Russian Scientific Society of Cardiologists. Clinical guidelines for management, diagnosis, and treatment of valvular heart diseases. Moscow, 2020.
3. Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. All-Russian Scientific Society of Cardiology. Clinical recommendations. Mitral insufficiency. Moscow, 2020.
4. Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. All-Russian Scientific Society of Cardiologists. Clinical guidelines. Infective endocarditis. Moscow, 2016.
5. Nalyotov A.V., Chalaya L.F., Moskaljuk O.N., et al. Mitral valve prolapse: Current state of the problem. Bulletin of Emergency and Reconstructive Surgery. 2020;5(4):80.
6. Lebedev D.I., Dvadtsatov I.V., Evtushenko A.V. Risk assessment of atrial fibrillation development following mitral valve reconstruction using different types of supporting rings within 12 months post-operation. Journal of Arrhythmology. 2025;32(1):32-37.
7. Balkanay G.B., Eleusiz M.E. Clinical and functional characteristics of mitral valve prolapse. Eurasian Union of Scientists. 2016;29:1.
8. Althunayyan A., et al. Mitral valve prolapse. Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2019;17(1):43-51. doi: 10.1080/14779072.2019.1553619.
9. Soulat-Dufour L., Lang S., Addetia K., et al. Restoring sinus rhythm reverses cardiac remodeling and reduces valvular regurgitation in patients with atrial fibrillation. Journal of American College of Cardiology. 2022;79:951–961.
10. Stone G.W., Abraham W.T., Lindenfeld J., et al. Five-year follow-up after transcatheter repair of secondary mitral regurgitation. New England Journal of Medicine. 2023;388(22):2037-2048. doi: 10.1056/NEJMoa2300213.
11. Tiemuerniyazi X., Xu F., Song Y., et al. Treatment of moderate functional mitral regurgitation during aortic valve replacement: A cohort study. Reviews in Cardiovascular Medicine. 2023;24(1):5. doi: 10.31083/j.rcm2401005.
12. Toader D.M. Echocardiographic quantification of mitral apparatus morphology and dynamics in patients with dilated cardiomyopathy. Journal of Internal Medical Research. 2024;52(2):3000605231209830. doi: 10.1177/03000605231209830.
13. David T.E., David C.M., Manlhiot C., Colman J.M. Long-term results of mitral valve repair for regurgitation due to leaflet prolapse. Journal of American College of Cardiology. 2019;74(8):1044–1053. doi: 10.1016/j.jacc.2019.06.052.
14. Percy E., Hirji S.A., Yazdchi F., et al. Long-term outcomes of right minithoracotomy vs hemisternotomy for mitral valve repair. Innovations (Phila). 2020;15(1):74-80. doi: 10.1177/1556984519891966.
15. Brega C., Raviola E., Zucchetta F., et al. Periareolar approach in female patients undergoing mitral and tricuspid valve surgery: An almost invisible surgical access. Journal of Cardiac Surgery. 2022;37(9):2581-2585. doi: 10.1111/jocs.16693.

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2025-20-6-24-29
УДК 618.3-06
© В.Ю. Амалицкий, В.Н. Покусаева, Я.Э. Гибадуллина, 2025

В.Ю. Амалицкий, В.Н. Покусаева, Я.Э. Гибадуллина

ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск

Резюме

Цель. Установить прогностически значимые уровни гликемии для развития неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов в первом триместре беременности.

Материал и методы. Проведено проспективное исследование с включением 466 беременных. Критерии включения: отсутствие анамнестических указаний и лабораторных признаков манифестного сахарного диабета на момент включения в исследование. Исследовался уровень гликемии при первом визите пациентки в женскую консультацию.

Результаты. Определены пороговые значения гликемии, при достижении которых увеличивалась вероятность чрезмерной рвоты беременных (5,9 ммоль/л), гестационной гипертензии (4,8 ммоль/л), протеинурии (5,8 ммоль/л), маловодия (5,4 ммоль/л), а также преждевременных (5,4 ммоль/л) и индуцированных (6,1 ммоль/л) родов.

Заключение. Пороговые значения гликемии, определённые в исследовании для некоторых осложнений беременности и родов, отличаются от диагностического уровня 5,1 ммоль/л, указываемого в российских и зарубежных клинических рекомендациях в качестве критерия для установления диагноза «гестационный сахарный диабет». При прогнозировании неблагоприятных исходов беременности и родов необходимо учитывать влияние индекса массы тела, гестационного увеличения массы тела и паритета родов. Необходимо проведение дальнейших исследований для установления диагностически значимого порога гликемии в первом триместре беременности.

Ключевые слова: беременность, гипергликемия, уровень глюкозы, роды.

V.Yu. Amalitsky, V.N. Pokusaeva, Ya.E. Gibadullina

PREDICTIVE GLUCOSE VALUE FOR ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES

Abstract

Objective. To establish prognostically significant first-trimester glycemic thresholds for predicting adverse obstetric and perinatal outcomes.

Material and methods. A prospective study including 466 pregnant women was conducted. Inclusion criteria were the absence of a medical history or laboratory evidence of overt diabetes mellitus at the time of enrollment. The level of glycemia was studied at the first visit of the patient to the antenatal clinic.

Results. Threshold glucose values associated with an increased probability of specific complications were identified: hyperemesis gravidarum (5.9 mmol/L), gestational hypertension (4.8 mmol/L), proteinuria (5.8 mmol/L), oligohydramnios (5.4 mmol/L), as well as preterm birth (5.4 mmol/L) and labor induction (6.1 mmol/L).

Conclusion. These threshold values differ from the currently accepted diagnostic cut-off of 5.1 mmol/L, being a criterion for diagnosing “gestational diabetes mellitus” in domestic and foreign clinical recommendations. When predicting adverse pregnancy outcomes, the effects of body mass index, gestational weight gain, and birth parity must be considered. Further research is warranted to determine the diagnostically valid fasting glucose threshold in the first trimester of pregnancy.

Keywords: pregnancy, hyperglycemia, glucose level, childbirth.

Введение

Гестационный сахарный диабет (ГСД) в настоящее время рассматривается как одно из наиболее распространённых осложнений беременности. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики, в 2023 году сахарный диабет, преимущественно гестационный, зарегистрирован у 11,1% беременных, а динамика заболеваемости демонстрирует десятикратное увеличение за последние 8 лет [1]. При этом реальные показатели, вероятно, остаются выше официальных. Одна из причин этого – недостаточное внимание к гипергликемии на ранних сроках беременности. Большинство ученых едины во мнении, что на сегодняшний день отсутствуют чётко установленные референсные значения уровня глюкозы в первом триместре. Проводимые исследования демонстрируют противоречивую прогностическую значимость различных показателей углеводного обмена, в том числе уровня глюкозы в крови, до начала второго триместра беременности.

Российские клинические рекомендации 2024 года с учетом международных данных предлагают считать уровень гликемии 5,1 ммоль/л диагностическим и требующим назначения терапии. В то же время в опубликованных работах нередко указывается на смещение этого значения в более низкий диапазон. Показано, что неблагоприятные исходы чаще встречаются уже при уровне глюкозы 4,5-4,7 ммоль/л [2]. Недавно проведенное многоцентровое исследование продемонстрировало высокую вероятность преждевременных родов и макросомии у беременных с более высоким уровнем глюкозы в первом триместре – 5,1-6,9 ммоль/л [3]. Другое рандомизированное исследование не установило улучшения акушерских исходов при инициации терапевтических мероприятий у женщин с изолированным повышением глюкозы до 5,6 ммоль/л в первом триместре [4]. Эти данные

подчёркивают, что значение гликемии, используемое в качестве диагностического критерия гестационного сахарного диабета, не всегда равно тому значению, при котором необходимо терапевтическое вмешательство, что оставляет вопрос инициации терапии дискуссионным.

Новые возможности для анализа открывают исследования с использованием непрерывного мониторинга глюкозы. Liang X. с соавт. (2023 г.) показали, что даже минимальное превышение времени гликемии выше целевого диапазона (time above range, TAR) приводило к росту частоты неблагоприятных перинатальных исходов. Они отметили, что именно TAR, а не среднее значение гликемии, является наиболее чувствительным предиктором рождения крупного плода [5]. При этом авторы использовали целевой диапазон гликемии 3,5-7,8 ммоль/л.

Известно, что возраст женщины, индекс массы тела (ИМТ), патологическое гестационное увеличение массы тела (ГУМТ), а также паритет родов оказывают самостоятельное влияние на развитие осложнений беременности и родов, но в сочетании с гипергликемией риск многих осложнений существенно возрастает [6]. Кроме этого, результаты проведенных ранее исследований, включая наши предшествующие публикации, показывают линейное снижение уровня гликемии на протяжении первого триместра беременности, которое достигает максимума на 10-13 неделях [7]. Без сомнения этот факт затрудняет стратификацию групп риска неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов.

Таким образом, данные литературы указывают на отсутствие достоверных пороговых значений гликемии у беременных с целью прогнозирования неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов, а также для четкого определения диагностического уровня гликемии в первом триместре для установления диагноза гестационный сахарный диабет. Становятся понятными необходимость не только уточнения диагностических критериев, но и поиска индивидуализированного подхода к оценке гликемии у беременных.

Цель исследования – установление прогностически значимых уровней гликемии в первом триместре, при достижении которых увеличивается риск неблагоприятных исходов беременности и родов.

Материал и методы

Проведено проспективное исследование с включением 466 беременных, состоявших на учете в женской консультации ОГБУЗ «Клинический родильный дом» г. Смоленска, не имеющих в анамнезе сахарного диабета 1- и 2-го типов и признаков манифестного сахарного диабета на момент включения в исследование.

Дизайн научной работы одобрен этическим комитетом Смоленского государственного медицинского университета. Исследование уровня глюкозы в крови натощак при первом визите пациентки в женскую консультацию проводилось в соответствии с утвержденным в Российской Федерации порядком по оказанию медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Уровень гликемии определялся с помощью ферментативного глюкозооксидазного метода с использованием набора реактивов «ГЛЮКОЗА ДиаС» (ЗАО «Диакон ДС», Россия).

Статистический анализ осуществлялся с помощью программного пакета статистического анализа и визуализации данных с открытым кодом R версии 4.5.0 от 11.04.2025. Проведены также корреляционный анализ с использованием коэффициентов Пирсона и Спирмена и многомерный регрессионный анализ в форме логистической регрессии. Результаты представлялись в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Оптимальные пороговые значения гликемии определялись методом максимально-разделяющего порога (maximally selected rank statistics). Прогностическая значимость пороговых значений оценивалась с использованием ROC-анализа: рассчитывалась площадь под построенной кривой (AUC) с 95% ДИ, определялись чувствительность и специфичность. Коррекция уровня значимости при множественных сравнениях проводилась методом Бонферрони, критическое значение – 0,05.

Результаты

Нами был проведён анализ частных корреляций между уровнем гликемии в первом триместре и частотой осложнений беременности с исключением влияния возраста беременной, паритета родов, индекса массы тела (ИМТ) и гестационного увеличения массы тела (ГУМТ). Результат анализа с учетом поправки на множественные сравнения не показал достоверной связи между уровнем глюкозы и всеми исследуемыми осложнениями беременности (табл. 1).

При исключении влияния четырех указанных выше факторов связь гликемии в первом триместре с большинством изученных осложнений родов также не прослеживается (табл. 2). В ходе анализа была выявлена сла-

бая положительная связь (r=0,12, p<0,05) уровня глюкозы в первом триместре беременности с частотой преждевременных родов. Она сохраняется при исключении возраста пациентки, паритета родов, ИМТ и показателя ГУМТ, так без исключения этих факторов в результате простого анализа.

Таблица 1

Корреляционный анализ гликемии в первом триместре и частоты осложнений беременности

Осложнения беременности	Коэффициент корреляции, r	Уровень значимости, p
Чрезмерная рвота беременных	-0,09	0,54
Угроза прерывания беременности	-0,04	0,37
Угроза преждевременных родов	0,02	0,71
Истмико-цервикальная недостаточность	-0,03	0,50
Отеки беременных	-0,07	0,15
Протеинурия	-0,01	0,90
Гестационная артериальная гипертензия	0,03	0,46
Преэклампсия	0,03	0,32
Инфекции мочевыводящих путей	-0,03	0,57
Вульвовагинит	0,02	0,66
Маловодие	0,02	0,70
Многоводие	-0,01	0,90
Анемия	0,02	0,63

Таблица 2

Корреляционный анализ гликемии в первом триместре и частоты осложнений родов

Осложнения родов	Коэффициент корреляции, r	Уровень значимости, p
Экстренное кесарево сечение	-0,08	0,09
Клинически узкий таз	-0,01	0,86
Слабость родовых сил	0,01	0,98
Дискоординация родовой деятельности	0,02	0,71
Преждевременный разрыв плодных оболочек	-0,09	0,05
Разрывы мягких тканей родовых путей	0,02	0,73
Гипотоническое кровотечение	-0,01	0,76
Амниотомия	0,01	0,85
Эпизиотомия	0,08	0,10
Вакуум-экстракция	0,02	0,65
Макросомия	0,04	0,37
Преждевременные роды	0,12	0,01

На следующем этапе исследования для определения связи уровня гликемии в первом триместре с осложнениями беременности и родов, учитывая возможную имеющуюся нелинейную связь, была применена многофакторная логистическая регрессия с учетом влияния возраста пациентки, паритета родов, ИМТ и значения ГУМТ. Методом максимально-разделяющего порога были определены статистически достоверные пороговые значения уровня гликемии в первом триместре для осложнений беременности (табл. 3).

Результаты анализа показали, что уровень гликемии 5,9 ммоль/л и более в первом триместре статистически значимо связан с повышением вероятности чрезмерной рвоты беременных в 7 раз (ОШ=6,87, ДИ 1,70-27,39, p=0,0068). Дополнительно выявлены значимые эффекты исследуемых факторов: изменение значения ИМТ снижало риск этого осложнения на 9% с каждым дополнительным 1 кг/м^2 (ОШ=0,91, ДИ 0,85-0,97, p=0,004), а каждый дополнительный год возраста беременной снижал риск примерно на 7% (ОШ=0,93, ДИ 0,87-0,99, p=0,022). Паритет родов и ГУМТ не оказывали модифицирующего влияния на риск возникновения гликемии (p>0,05).

Таблица 3

Пороговые зачения гликемии в первом триместре беременности как предикторы осложнений беременности и родов

Осложнение беременности и родов	Порог гликемии, ммоль/л	Уровень значимости, p
Чрезмерная рвота беременных	5,9	0,01
Протеинурия	5,8	0,01
Гестационная артериальная гипертензия	4,8	0,03
Маловодие	5,4	0,02
Преждевременные роды	5,4	0,03
Индукция родов	6,1	0,02

Далее значимые пороги гликемии определены для прогнозирования гестационных гипертензивных нарушений. Уровень глюкозы в первом триместре 4,81 ммоль/л и выше был связан с увеличением в 2,7 раза (ОШ=2,67, ДИ 1,10-6,47, p=0,03) вероятности развития гестационной артериальной гипертензии. При этом значимыми модифицирующими факторами в развитии этого осложнения стали ИМТ (каждый дополнительный кг/м^2 увеличивал риск на 15%, ОШ=1,15, ДИ 1,05–1,26 p=0,002) и ГУМТ (каждый дополнительный 1 кг прибавки массы тела повышал риск на 20%, ОШ=1,20, ДИ 1,10-1,31, p<0.001). Возраст и паритет родов не продемонстрировали значимого влияния на развитие гестационной артериальной гипертензии(p>0,05).

Наличие у беременных исследуемых групп гликемии ≥5,8 ммоль/л более чем в 5 раз (ОШ=5,52, ДИ 1,48–20,57, p=0,01) повышало риск протеинурии. Фактором, достоверно влияющим на прогноз развития этого осложнения, оказался паритет родов: у повторнородящих риск был выше в 2 раза (ОШ=2,06, ДИ 1,17–3,64, p=0,013). Другие факторы значимой связи с протеинурией не имели.

Маловодие – еще одно осложнение беременности, для прогнозирования которого методом логистической регрессии установлено пороговое значение гликемии в исследуемых группах. Вероятность патологически низкого индекса амниотической жидкости возрастала в 2,5 раза при достижении уровня

глюкозы в крови 5,4 ммоль/л (ОШ=2,52, ДИ 1,18-5,38, p=0,02). Остальные факторы оказались статистически не значимыми (p>0,05).

Проведенный в дополнение к корреляционному анализу многомерный анализ продемонстрировал связь между уровнем глюкозы 5,4 ммоль/л в первом триместре и риском преждевременных родов. В случае достижения этого значения риск преждевременного окончания беременности до 37 недель увеличивался в 3 раза (ОШ=3,0, ДИ 1,73–14,6, p=0,03). При этом ни один из четырех исследуемых модифицирующих факторов не показал значимого влияния на эффект гипергликемии в отношении преждевременных родов (p>0,05).

Самое высокое пороговое значение гликемии определяется для оценки необходимости индукции родов. У пациенток исследуемых групп частота индуцированных родов возрастала в 8 раз (ОШ=8,25, ДИ 1,48-46,12; p=0,02) при достижении уровня глюкозы в крови 6,1 ммоль/л в первом триместре беременности. Данный показатель имел широкий доверительный интервал (ДИ), что вероятно было связано с малым количеством пациенток (6 человек), имеющих уровень гликемии превышающий или равный 6,1 ммоль/л. При этом полученное пороговое значение достигло уровня статистической значимости (p=0,016). Среди исследуемых факторов наибольшее модифицирующее влияние на связь гипергликемии и родовозбуждения показало ГУМТ: каждый дополнительный 1 кг прибавки массы тела увеличивал вероятность индукции на 11% (ОШ=1,11, ДИ 1,06-1,16, p<0,001). Остальные факторы не были статистически значимы (p>0,05).

Для оценки прогностической точности полученных пороговых значений был использован ROC-анализ, который демонстрировал умеренную дискриминационную способность с приемлемым балансом чувствительности и специфичности для всех полученных пороговых значений (табл. 4).

Таблица 4

ROC-анализ полученных пороговых значений гликемии

Осложнения беременности	Чувствительность, %	Специфичность, %
Чрезмерная рвота беременных	76,0	66,0
Протеинурия	66,1	76,4
Гестационная артериальная гипертензия	72,0	72,2
Маловодие	61,4	59,8
Преждевременные роды	68,3	63,1
Индуцированные роды	61,4	63,8

Площадь под кривой (AUC) составила 0,694 (ДИ 0,659–0,859), 0,766 (ДИ 0,659–0,859), 0,714 (ДИ 0,622-0,804), 0,607 (ДИ 0,528-0,690) для чрезмерной рвоты беременных, протеинурии, гестационной артериальной гипертензии и маловодия соответственно, что подтверждает возможность применения полученных порогов для прогнозирования перечисленных осложнений беременности (рис. 1).

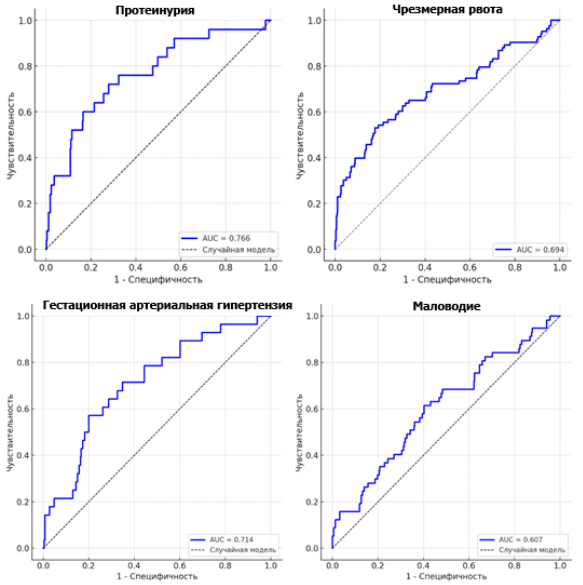


Рис. 1. ROC-анализ осложнений беременности

Для осложнений родов значения AUC были аналогичны – 0,674 (ДИ 0,649–0,759) для преждевременных родов и 0,663 (ДИ 0,507–0,720) для индукции родов (рис. 2).

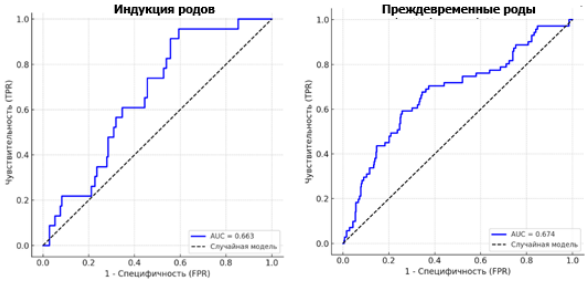


Рис. 2. ROC-анализ осложнений родов

Для других исследуемых осложнений беременности и родов достоверные пороговые значения гликемии в нашем исследовании не были получены (p>0,05).

Обсуждение

Говоря о чрезмерной рвоте беременных, следует отметить, что убедительных данных о ее связи с гипергликемией в первом триместре беременности нами не найдено. Известно, что рвота беременных приводит к метаболическим изменениям, связанными с голоданием и кетозом, которые могут приводить к временным колебаниям уровня глюкозы натощак. При этом авторы сообщают, что

рвота чаще наблюдается у молодых беременных женщин с низким индексом массы тела, что подтверждается результатами многомерного регрессионного анализ в нашем исследовании [8]. В ряде ретроспективных исследований показано, что у женщин с чрезмерной рвотой часто встречаются ложноположительные результаты скринингового теста для выявления нарушений углеводного обмена в первом триместре. При этом повышение уровня глюкозы в подобных случаях носит вторичный и обратимый характер, а ведущую роль в механизмах развития тошноты и рвоты играют хорионический гонадотропин и фактор GDF-15. [9]. В связи с этим пороговые значения гликемии, выше которых увеличивается вероятность проявлений токсикоза, требуют дальнейшего исследования.

Уровень гликемии 4,81 ммоль/л в качестве порогового для увеличения вероятности гестационной артериальной гипертензии в целом согласуется с данными исследований, которые показали достоверное увеличение частоты гестационных гипертензивных нарушений уже при уровнях гликемии натощак 4,8-5,0 ммоль/л, при этом повышение риска таких осложнений обнаружено и при более низком уровне гликемии 4,5-4,7 ммоль/л [10]. Известно, что ИМТ и ГУМТ являются независимыми факторами риска гипертензивных расстройств, при этом гипергликемия выше полученного порогового значения увеличивает риск этого осложнения.

Протеинурия, для которой нами был получен порог 5,8 ммоль/л, рассматривается во многих исследованиях в качестве одного из компонентов преэклампсии. Это осложнение авторы упоминают в достаточно крупном исследовании с участием более трех тысяч пациенток, по результатам которого не было выявлено улучшения исхода беременности при использовании диагностического диапазона гликемии 5,1-5,6 ммоль/л [11]. По данным литературы, паритет родов действительно является значимым фактором риска – при первой беременности вероятность развития преэклампсии существенно высокая [12].

Высокая частота индукции родов при гипергликемии в первом триместре, вероятно, отражает современную тактику профилактики осложнений у матери и плода. В клинических протоколах международных ассоциаций ACOG и NICE указывается, что при ГСД с хорошим контролем гликемии роды рекомендуется индуцировать в плановом порядке в 39-40 недель, а при недостаточном контроле – раньше. В то же время, демонстрируя пропорциональный рост частоты осложнений индуцированных родов с ростом гипергликемии, авторы не приводят конкретных пороговых значений [13,14]. Учитывая, что чрезмерное ГУМТ связано с повышенной частотой индукции родов закономерно, что прибавка веса оказалась предиктором частого использования родовозбуждения в нашем исследовании.

Хотя гипергликемия у беременных традиционно ассоциируется преимущественно с развитием многоводия вследствие осмотического диуреза у плода, ряд исследований обращают внимание, что у женщин с диабетом может наблюдаться умеренно повышенный риск маловодия [15]. При этом также не упоминаются конкретные значения гипергликемии. Патогенетически маловодие при диабете связывают не столько с уровнем гликемии, сколько с сосудистыми осложнениями, характерными для длительной гипергликемии. К ним относят диабетическую нефропатию, микроангиопатию и хроническую плацентарную недостаточность. Эти состояния нарушают маточно-плацентарный кровоток, что приводит к хронической гипоксии плода и снижению его диуреза.

Кроме того, стоит отметить, что проведенный ROC-анализ продемонстрировал умеренную дискриминационную способность (AUC 0,6-0,8) для всех пороговых значений, значимость которых удалось подтвердить в нашем исследовании. Это позволяет использовать полученные уровни гликемии в качестве скрининговых для раннего прогнозирования осложнений в многофакторных моделях.

Заключение

В исследовании были определены различные пороговые значения гликемии, при достижении которых повышается вероятность тех или иных осложнений беременности и родов. Эти значения отличаются от общепринятого в настоящее время диагностического уровня 5,1 ммоль/л, используемого для установления диагноза гестационный сахарный диабет. Очевидно, что при прогнозировании неблагоприятных исходов беременности и родов необходимо учитывать влияние других факторов, которые помимо гликемии могут вносить значимый вклад в прогноз указанных гестационных осложнений: возраст беременной, ИМТ, ГУМТ и паритет родов. В связи с этим необходима дальнейшая разработка диагностических алгоритмов, позволяющих персонализировать тактику ведения беременных с гипергликемией в первом триместре с целью профилактики неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов.

Сведения об авторах статьи:

Амалицкий Виталий Юрьевич – ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. Адрес: 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28. E-mail: vit001@yandex.ru.

Покусаева Вита Николаевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. Адрес: 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28. E-mail: vita.pokusaeva@yandex.ru.

Гибадуллина Яна Эркиновна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. Адрес: 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28. E-mail: yanagib@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российский статистический ежегодник. 2024: стат. сб. / Росстат. – М.: Росстат, 2024. – 630 с.
2. Association between the cut-off value of the first trimester fasting plasma glucose level and gestational diabetes mellitus: a retrospective study from southern China / J.-N. Tong [et al.] // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 540. DOI: 10.1186/s12884-022-04874-x.
3. Universal screening for hyperglycemia in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes / L. Shen [et al.] // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2025. – Vol. 25, № 1. – P. 1–12. DOI: 10.1186/s12884-025-07253-4.
4. Treatment of gestational diabetes mellitus diagnosed early in pregnancy / D. Simmons [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2023. – Vol. 388, № 23. – P. 2132–2144. DOI: 10.1056/NEJMoa2214956.
5. Continuous glucose monitoring-derived glycemic metrics and adverse pregnancy outcomes among women with gestational diabetes: a prospective cohort study / X. Liang [et al.] // Lancet Regional Health – Western Pacific. – 2023. – Vol. 39. – P. 100823. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2023.100823.
6. Аникеев, А.С. Особенности метаболизма у женщин с преэклампсией, сочетающейся с гестационным сахарным диабетом/ А.С. Аникеев, Н.М. Старцева, В.М. Грабовский, И.М. Ордиянц, С.Н. Жабин, О.С. Аникина // Доктор.Ру. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 62–67. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-62-67.
7. Покусаева, В.Н. Влияние гипергликемии в I триместре беременности на риск развития макросомии плода / В.Н. Покусаева, В.Ю. Амалицкий, А.С. Огарева, А.С. Кривенко // Медицинский альманах. – 2021. – № 1(66). – С. 24-28.
8. Pre-pregnancy body mass index and the risk of hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis / S. Bhattacharya [et al.] // Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology. – 2024. – Vol. 51, № 4. – P. 82. DOI: 10.31083/j.ceog5104082.
9. Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum / M. S. Fejzo [et al.] // Nature Reviews Disease Primers. – 2019. – Vol. 5. – P. 62. DOI: 10.1038/s41572-019-0110-3.
10. Early pregnancy hyperglycaemia detected with oral glucose tolerance test increases the risk of pregnancy complications / K. W. Cheung [et al.] // Scientific Reports. – 2024. – Vol. 14. – P. 76497. DOI:10.1038/s41598-024-76497-5.
11. Does fasting plasma glucose values 5.1–5.6 mmol/L in the first trimester of gestation matter? / F. Ramezani Tehrani, F. Farzadfar, F. Hosseinpanah [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2023. – Vol. 14. – P. 1155007. DOI:10.3389/fendo.2023.1155007.
12. Pre-eclampsia: a Scoping Review of Risk Factors and Suggestions for Future Research Direction / K. Lee, L. Brayboy, A. Tripathi [et al.] // Regenerative Engineering and Translational Medicine. 2022; 8(3):394-406. DOI:10.1007/s40883-021-00243-w.
13. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus / American College of Obstetricians and Gynecologists // Obstetrics & Gynecology. – 2018. – Vol. 131, № 2. – P. e49–e64. DOI:10.1097/aog.0000000000002501.
14. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period (NG3) / National Institute for Health and Care Excellence (NICE). – London: NICE, 2020. – 55 p. – Режим доступа: https://www.nice.org.uk/guidance/ng3
15. Semiquantitative assessment of amniotic fluid among individuals with and without diabetes mellitus / M. J. Bicocca, E. J. Qureshey, S. P. Chauhan [et al.] // Journal of Ultrasound in Medicine. – 2022. – Vol. 41, № 2. – P. 447–455. DOI:10.1002/jum.15725.

REFERENCES

1. Russian Statistical Yearbook. 2024: Statistical collection / Rosstat. Moscow: Rosstat; 2024. 630 p. (In Russ.).
2. Tong J.-N., Chen Y.-X., Guan X.-N. [et al.] Association between the cut-off value of the first trimester fasting plasma glucose level and gestational diabetes mellitus: a retrospective study from southern China. BMC Pregnancy & Childbirth. 2022;22:540. (in Engl) DOI: 10.1186/s12884-022-04874-x.
3. Shen L. [et al.] Universal screening for hyperglycemia in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes. BMC Pregnancy Childbirth. 2025;25(1):72-53. (in Engl) DOI: 10.1186/s12884-025-07253-4.
4. Simmons D. [et al.] Treatment of gestational diabetes mellitus diagnosed early in pregnancy. N Engl J Med. 2023;388(23):2132–2144. (in Engl) DOI: 10.1056/NEJMoa2214956.
5. Liang X. [et al.] Continuous glucose monitoring-derived glycaemic metrics and adverse pregnancy outcomes among women with gestational diabetes: a prospective cohort study. Lancet Reg Health West Pac. 2023;39:100823. (in Engl) DOI: 10.1016/j.lanwpc.2023.100823.
6. Anikeev A. S., Startseva N. M., Grabovsky V. M., Ordiyants I. M., Zhabin S. N., Anikina O. S. Features of metabolism in women with preeclampsia combined with gestational diabetes mellitus. Doctor.Ru. 2023;22(1):62-7. (In Russ.) DOI:10.31550/1727-2378-2023-22-1-62-67.
7. Pokusaeva V. N., Amalitsky V. Yu., Ogareva A. S., Krivenko A. S. The effect of hyperglycemia in the first trimester of pregnancy on the risk of fetal macrosomia. Meditsinskiy Almanakh. 2021;1(66):24–8. (in Russ)
8. Bhattacharya S. [et al.] Pre-pregnancy body mass index and the risk of hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Obstet Gynecol. 2024;51(4):82. (in Engl) DOI: 10.31083/j.ceog5104082.
9. Fejzo M. S. [et al.] Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. Nature Rev Dis Primers. 2019;5:62. (in Engl) DOI: 10.1038/s41572-019-0110-3.
10. Cheung K. W. [et al.] Early pregnancy hyperglycaemia detected with oral glucose tolerance test increases the risk of pregnancy complications. Sci Rep. 2024;14:76497. (in Engl) DOI: 10.1038/s41598-024-76497-5.
11. Ramezani Tehrani F., Farzadfar F., Hosseinpanah F. [et al.] Does fasting plasma glucose values 5.1–5.6 mmol/L in the first trimester of gestation matter? Front Endocrinol. 2023;14:1155007. (in Engl) DOI: 10.3389/fendo.2023.1155007.
12. Lee K., Brayboy L., Tripathi A. [et al.] Pre-eclampsia: a Scoping Review of Risk Factors and Suggestions for Future Research Direction. Regen Eng Transl Med. 2022;8(3):394–406. (in Engl) DOI: 10.1007/s40883-021-00243-w.
13. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. Obstet Gynecol. 2018;131(2):e49–64. (in Engl) DOI: 10.1097/aog.0000000000002501.
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period (NG3). London: NICE; 2020. 55 p. (in Engl) Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng3.
15. Bicocca M. J. [et al.] Semiquantitative assessment of amniotic fluid among individuals with and without diabetes mellitus. J Ultrasound Med. 2022;41(2):447–55. (in Engl) DOI: 10.1002/jum.15725.

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2025-20-6-30-35
УДК 616.92/.93
© Коллектив авторов, 2025

В.В. Никулина[1,2], О.А. Рычкова[2], Л.С. Строжкова[2], А.С. Меньщикова[2]

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

[1]ГБУЗ «Городская поликлиника №2», г. Курган
[2]ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

Резюме

Цель. Оценить особенности иммунного реагирования у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), отягощённой метаболическим синдромом (МС), на различных этапах заболевания.

Материал и методы. Обследованы 226 пациентов в возрасте 45–59 лет, госпитализированных с COVID-19. Основная группа включала 126 пациентов с установленным МС, контрольная группа – 100 пациентов без метаболических нарушений. Проводилась комплексная оценка иммунного статуса: иммунофенотипирование лимфоцитов, определение уровней цитокинов и иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), фагоцитарной активности нейтрофилов. Исследование проводилось в динамике в острый период. Статистический анализ выполнен с использованием критерия Манна–Уитни ($p<0,05$).

Результаты. Установлены достоверно более выраженные иммунологические нарушения у пациентов с МС: снижение абсолютного и относительного чисел CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, повышение уровня IgA и ЦИК, а также достоверно повышенные концентрации ИЛ-6 и ИФН-γ.

Выводы. У пациентов с COVID-19 и МС регистрируются устойчивые нарушения иммунного реагирования, проявляющиеся Т-клеточным дефицитом, дисфункцией гуморального звена и цитокиновым дисбалансом, что определяет необходимость углублённого диспансерного наблюдения и персонализированного подхода к терапии.

Ключевые слова: COVID-19, метаболический синдром, иммунный ответ.

V.V. Nikulina, O.A. Rychkova, L.S. Strozhkova, A.S. Menshchikova

IMMUNE RESPONSE ALTERATIONS IN COVID-19 PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Abstract

Objective. To assess immune response features in patients with novel coronavirus infection (COVID-19) complicated by metabolic syndrome (MS) at various stages of the disease.

Material and methods. A total of 226 hospitalized patients aged 45-59 years old with confirmed COVID-19 were examined. The main group included 126 patients with MS; the control group consisted of 100 patients without metabolic disorders. Immune status was comprehensively evaluated: lymphocyte immunophenotyping, cytokine levels (IL-6, IFN-γ), immunoglobulins, circulating immune complexes, and neutrophil phagocytic activity. The study was conducted in the acute phase. Statistical analysis was performed using the Mann–Whitney U-test ($p<0.05$).

Results. Patients with MS demonstrated significantly more pronounced immune disturbances: reduced absolute and relative CD4+ and CD8+ T-cell counts, increased IgA and CIC levels, and elevated IL-6 and IFN-γ concentrations.

Conclusion. COVID-19 patients with MS exhibit persistent immune dysregulation, including T-cell deficiency, humoral dysfunction, and cytokine imbalance, necessitating long-term follow-up and personalized therapeutic strategies.

Keywords: COVID-19, metabolic syndrome, immune response.

Введение

У пациентов с метаболическим синдромом (МС), иммунная система функционирует в условиях постоянного слабовыраженного воспаления, обусловленного изменениями в строении и метаболических процессах жировой ткани. Эти нарушения вызывают сдвиг иммунного ответа в сторону усиления воспалительных реакций и ослабляют как врожденные, так и приобретенные защитные механизмы.

У пациентов с метаболическим синдромом (МС) иммунная система функционирует в условиях хронического низкоинтенсивного воспаления, возникающего вследствие структурных и метаболических изменений жировой ткани. Эти процессы смещают иммунный ответ в сторону гипервоспалительной реакции и сопровождаются ослаблением как врождённых, так и адаптивных механизмов защиты.

Эпидемиологические наблюдения при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) свидетельствуют о более тяжёлом течении заболевания у лиц с МС, что обусловлено сочетанием метаболических и иммунных нарушений. Одним из ключевых патогенетических звеньев выступает морфофункциональная перестройка жировой ткани, сопровождающаяся доминированием висцерального жира с высокой метаболической активностью. Адипоциты в этих условиях продуцируют широкий спектр провоспалительных медиаторов – фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), лептин, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (МСР-1), С-реактивный белок (СРБ), интерлейкины (IL-6, IL-8). Гипоперфузия жировой ткани способствует развитию локальной гипоксии, что запускает некротические и апоптотические процессы. В ответ происходит инфильтрация макрофагами М1-феноти-

па, которые синтезируют интерлейкины IL-1β, IL-6, IL-17, IL-23 и ФНО-α. Вокруг разрушенных адипоцитов формируются иммунные кластеры, включающие CD8+-Т-лимфоциты и В-клетки, усиливающие синтез иммуноглобулинов и провоспалительных медиаторов. Одновременно наблюдается снижение активности регуляторных Т-клеток и накопление клеток памяти, что усугубляет хроническое воспаление. Дефицит противовоспалительного цитокина IL-10 дополнительно ослабляет интерферон-опосредованный противовирусный ответ [1-3].

Снижение выработки адипонектина ослабляет защитные механизмы организма и формирует предпосылки для персистирующего воспаления, что сопровождается активацией окислительного стресса и развитием хронического системного воспаления низкой интенсивности [4]. При COVID-19 такие изменения способствуют развитию гипервоспалительной реакции вплоть до «цитокинового шторма», проявляющегося повышенной проницаемостью сосудов, инфильтрацией лёгочной ткани нейтрофилами и образованием внеклеточных нейтрофильных ловушек (NETs). Эти процессы дополнительно усиливают повреждение тканей. NETs и продукты апоптоза действуют как сигналы опасности (DAMP) и воспринимаются специальными рецепторами клеток врождённого иммунитета, например Toll-подобными рецепторами. Это запускает новые провоспалительные каскады и ещё больше усиливает повреждение тканей.

Следовательно, сочетание иммунной дисфункции, хронического воспаления и неконтролируемой цитокиновой активности требует особого внимания при лечении данной категории пациентов.

Цель исследования – оценить особенности иммунного реагирования у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, отягощённой МС, проанализировать динамику изменений клеточного и гуморального звеньев иммунитета на различных этапах заболевания.

Материал и методы

Настоящее исследование было проведено на базе ГБУ «Курганская областная специализированная инфекционная больница» (г. Курган) и включало в себя анализ клинического материала пациентов среднего возраста, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией в период с 01.12.2021 по 01.02.2022. В исследование вошли 226 пациентов, из которых 126 человек имели подтверждённый метаболический синдром (МС) и составили основную (I) группу. Во вторую (II) группу вошло 100 пациентов без признаков МС.

Включение пациентов в исследование осуществлялось на основе следующих критериев:

1. Возраст пациентов от 45 до 59 лет.
2. Подтверждённая методом ПЦР новая коронавирусная инфекция (COVID-19), соответствующая диагностическим критериям.
3. Согласие пациентов на участие в исследовании и обработку персональных данных.

По половому составу группы были сопоставимы: в основной группе мужчины составили 46,6% (n=60), женщины – 52,4% (n=66); в контрольной – мужчины 46% (n=46), женщины 54% (n=54). Средний возраст пациентов – 55,9±0,3 года у мужчин и 56,8±0,4 года у женщин в основной группе и 56,6±0,2 года у мужчин и 56,6±0,2 года у женщин в контрольной.

Критериями исключения были: беременность, злокачественные новообразования в терминальной стадии, тяжёлые психические расстройства, ВИЧ-инфекция в стадии СПИД, наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний с тяжёлым течением, а также отказ от участия в наблюдении.

Пациенты обследовались в динамике: при поступлении, на 5-7-е и 14-17-е сутки. Проводились клинико-лабораторные исследования в соответствии с 14-й версией Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [5], с дополнительной комплексной оценкой иммунных показателей. Для их определения использовались образцы венозной крови, стабилизированной гепарином (25 Ед/мл) с применением комплекса лабораторных методик:

1) Количественное определение концентраций цитокинов (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 и TNF-α) проводилось в плазме крови (гепаринизированной) методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА, CLIA) с использованием анализатора IMMULITE 1000 (Siemens Healthcare Diagnostics, США) и оригинальных реагентов производителя.

2) Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови проводилось методом проточной цитофлуориметрии на цитофлуориметре FACScan (Becton Dickinson, США). Определяли основные субпопуляции лимфоцитов: зрелые Т-лимфоциты (CD3+), Т-хелперы (CD4+), цитотоксические / супрессорные Т-клетки (CD8+), общую Т-клеточную популяцию (CD7+), а также В-лимфоциты

(CD20+). Для анализа использовалась расширенная панель моноклональных антител (ООО «Сорбент», Москва).

3) Уровни иммуноглобулинов основных классов (IgA, IgG, IgM) определялись в плазме крови (гепаринизированной) методом иммунонефелометрии на автоматическом анализаторе BN ProSpec (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия) с использованием оригинальных диагностических наборов. Метод основан на регистрации интенсивности рассеянного света при взаимодействии иммуноглобулинов с моноспецифическими антителами. Результаты выражались в г/л с применением международных калибраторов.

4) Концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) измерялась фотометрически после их осаждения растворами полиэтиленгликоля (ПЭГ) с концентрациями 3,5%, 5% и 7,5% с последующим определением оптической плотности на иммуноферментном анализаторе [6].

5) Функциональная активность нейтрофилов оценивалась по двум направлениям:

– фагоцитарная активность оценивалась с использованием модели на основе латексных частиц с последующим микроскопическим подсчётом. Рассчитывались фагоцитарный индекс и коэффициент адгезии [7];

– метаболическую активность нейтрофилов оценивали с помощью теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) с анализом как спонтанных, так и индуцированных реакций. Дополнительно рассчитывали коэффициент стимуляции (отношение НСТi/НСТs) [7].

Для создания баз данных исследования и их последующей обработки использовались программы Google Forms и Microsoft Excel. Статистический анализ проводился с использованием пакета IBM SPSS Statistics 26.

Проверка нормальности распределения количественных данных осуществлялась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова (для выборок более 50 наблюдений) и теста Шапиро–Уилка (для выборок менее 50 наблюдений). Большинство показателей имели распределение, отличное от нормального.

В зависимости от характера данных применялись соответствующие методы статистического анализа. Для категориальных переменных использовались χ^2-критерий и точный критерий Фишера. Количественные данные с ненормальным распределением представлялись в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]) и сравнивались с помощью критерия Манна–Уитни.

Исследование проводилось в соответствии с международными биоэтическими нормами, закреплёнными в положениях Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013), а также с соблюдением действующих нормативных документов Российской Федерации, регулирующих проведение биомедицинских исследований с участием человека. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом базового учреждения. Персональная информация о пациентах рассматривалась как конфиденциальная и использовалась исключительно в научных целях.

Результаты

Оценка состояния иммунитета проводилась на разных этапах течения заболевания: при поступлении, на 5-7-й и на 14-17-й день. Анализировались показатели, отражающие функционирование врождённого и адаптивного звеньев иммунной системы.

На 5-7-й день заболевания у пациентов с метаболическим синдромом (группа I) отмечалась лишь тенденция к снижению доли CD8+-Т-лимфоцитов по сравнению с группой II (рис. 1).

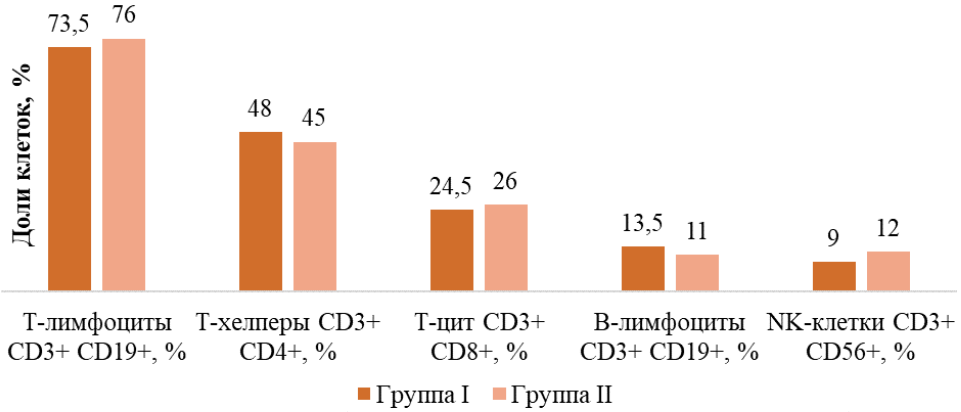


Рис. 1. Содержание CD8+-Т-лимфоцитов в крови пациентов с COVID-19 на 5-7-й день болезни

Уровень CD4+-Т-хелперов в группе I, напротив, был несколько выше, чем в группе II. Доля CD4+CD25+CD127-клеток оставалась сопоставимой между группами. В совокупности данные указывают скорее на сдвиг соотношения CD4/CD8, чем на выраженное истощение Т-клеточного звена иммунитета (рис. 2).

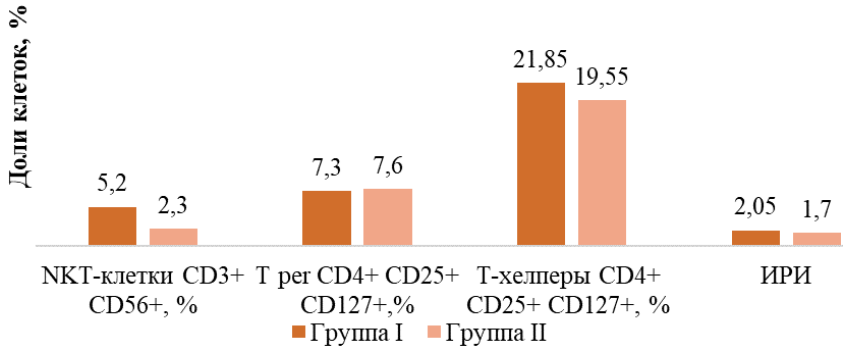


Рис. 2. Содержание CD4+-Т-хелперов в крови пациентов с COVID-19 на 5-7-й день болезни

Также зафиксировано снижение абсолютного количества CD4+ Т-хелперов у пациентов обеих групп, однако в основной группе (с метаболическим синдромом) оно было выражено значительно сильнее (61% против 33% в контрольной группе). При этом COVID-19 у лиц с метаболическим синдромом сопровождался более выраженным снижением числа CD8+ Т-лимфоцитов, чем CD4+Т-хелперов, что согласуется с данными других исследований [2]. Соотношение CD3+CD4+/CD3+CD8+ между группами статистически значимых различий не имело.

Субпопуляционный состав лимфоцитов различался в зависимости от тяжести течения заболевания. У представителей контрольной группы сохранялся относительный баланс между показателями врождённого и адаптивного иммунитета, тогда как у пациентов с метаболическим синдромом регистрировались признаки дисбаланса: снижение доли Treg-клеток и одновременное повышение числа активированных Т-хелперов. Это может указывать на снижение регуляторных возможностей иммунной системы и её склонность к гиперактивации.

Сравнение показателей гуморального иммунного ответа на момент госпитализации (рис. 3) показало, что наиболее выраженные межгрупповые различия касались уровней интерферона-γ (IFN-γ) и интерлейкина-6 (IL-6).

При выписке у пациентов I группы по сравнению с контрольной отмечалось снижение как абсолютного, так и относительного количества CD3+ лимфоцитов, CD3+CD4+ Т-хелперов и CD3+CD8+ Т-клеток. В обеих группах наблюдалось увеличение относительного содержания натуральных киллеров (CD16+) по сравнению с исходными показателями. В плазме крови у пациентов с метаболическим синдромом уровень IgA был статистически значимо выше, а уровень IgM – ниже, чем у пациентов без метаболического синдрома. При анализе цитокинового профиля на момент выписки в обеих группах отмечалось снижение концентраций IL-10, IL-6 и IFN-γ до значений, близких к референсным (рис. 4).

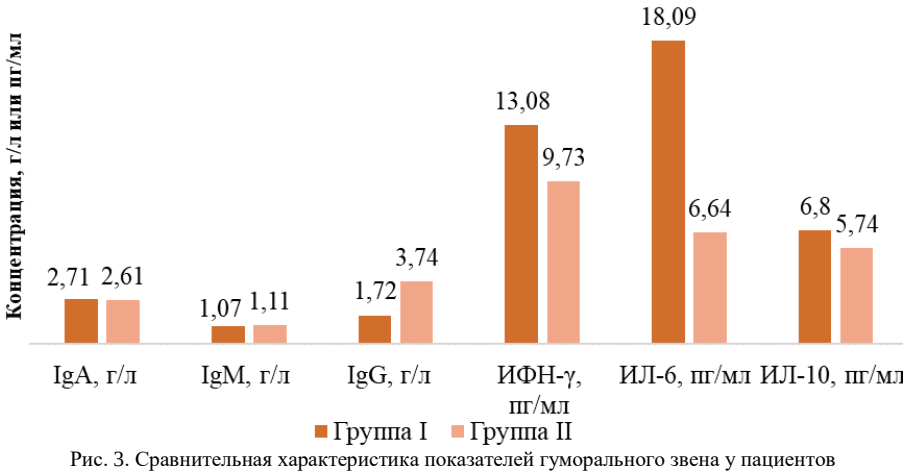


Рис. 3. Сравнительная характеристика показателей гуморального звена у пациентов с COVID-19 на момент поступления в стационар

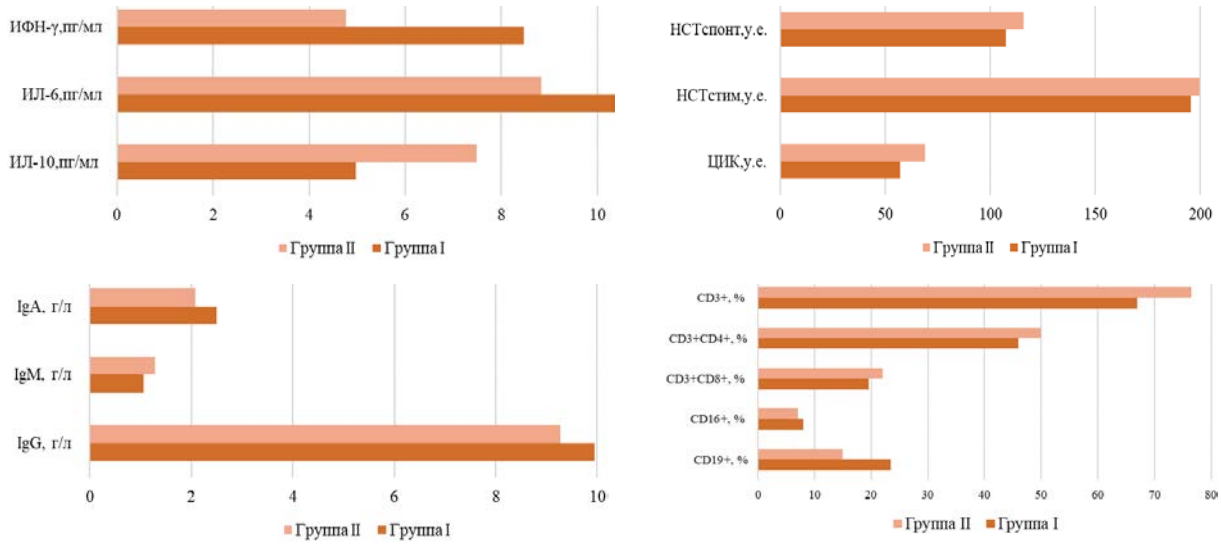


Рис. 4. Сравнительная характеристика показателей врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с COVID-19 на 14-17-й день болезни

Обсуждение

Результаты проведённого исследования показали, что у пациентов с COVID-19, отягощённым метаболическим синдромом, уже на ранних этапах заболевания формируются выраженные нарушения как в клеточном, так и в гуморальном звеньях иммунитета. Эти изменения сопровождаются признаками иммунной дисрегуляции, отражающими перенапряжение и недостаточную эффективность защитных механизмов.

Анализ иммунного статуса выявил одно из ключевых отклонений – снижение численности Т-лимфоцитов с фенотипами CD4+ и CD8+, что проявлялось как в абсолютных значениях, так и в относительном содержании в лимфоцитарной фракции. Подобное уменьшение свидетельствует об истощении Т-клеточной популяции, характерном для хронического воспалительного процесса, ассоциированного с метаболическими нарушениями [5]. Одновременно отмечалось увеличение числа CD16+ натуральных киллеров, что, вероятно, отражает компенсаторную активацию врождённого иммунитета на фоне угнетения адаптивного. Снижение уровня регуляторных Т-клеток у пациентов с метаболическим синдромом может усугублять воспалительные реакции и ограничивать возможности организма контролировать иммунное воспаление [4]. Сочетание снижения активности Treg-клеток и активации врождённого иммунитета способствует усилению цитокинового каскада.

Изменения гуморального звена также были статистически значимыми. У пациентов основной группы выявлено повышение уровня IgA при одновременном снижении IgM. Такое соотношение может свидетельствовать о нарушении последовательности формирования гуморального иммунного ответа: уменьшение IgM ослабляет эффективность первичной реакции на вирус, тогда как повышение IgA отражает компенсаторные механизмы или хроническую активацию В-лимфоцитов. Отсутствие достоверных различий в уровне IgG между группами может объясняться более поздними сроками формирования специфического IgG-ответа.

Цитокиновый профиль у пациентов с метаболическим синдромом характеризовался повышенными концентрациями IFN-γ и IL-6 по сравнению с контрольной группой, что подтверждает наличие системного воспаления и объясняет более тяжёлое течение заболевания у данной категории больных.

В совокупности выявленные изменения отражают формирование гиперактивного, но неэффективного иммунного ответа, который ассоциируется с тяжёлым клиническим течением COVID-19 и повышенным риском осложнений.

Выводы

У пациентов, перенёсших COVID-19 на фоне метаболического синдрома, выявляются нарушения функционирования иммунной системы. Они проявляются снижением как абсолютного, так и относительного количества CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов. В гуморальном звене также отмечены изменения: зафиксировано снижение уровня IgM при одновременном повышении IgA. Такая картина свидетельствует о нарушении последовательности формирования гуморального ответа, что может приводить к ослаблению эффективности первичной защиты от вирусной инфекции.

Цитокиновый профиль характеризовался преобладанием провоспалительных медиаторов, включая IL-6 и IFN-γ. Установлено, что

иммунологические нарушения сохраняются не менее двух недель от начала заболевания, а в ряде случаев могут персистировать и в постковидном периоде, повышая риск вторичных инфекций.

Полученные результаты подчёркивают необходимость регулярного иммунологического мониторинга у пациентов с COVID-19 и метаболическим синдромом с целью своевременной коррекции выявленных нарушений. Это обосновывает важность разработки персонализированных терапевтических стратегий, направленных на снижение тяжести иммуновоспалительных осложнений и улучшение исходов заболевания.

Новая коронавирусная инфекция усугубляет течение метаболического синдрома, усиливая уже имеющиеся нарушения иммунного ответа, функций эндотелия и метаболического гомеостаза. Она провоцирует усиление хронического воспаления, нарушает баланс цитокинов и вызывает более выраженное повреждение тканей, что увеличивает риск декомпенсации сопутствующих заболеваний и утяжеляет клиническое течение COVID-19. Пациенты с метаболическим синдромом нуждаются в особом подходе: требуются регулярный иммунологический и метаболический контроль, корректировка терапии с учётом риска гипервоспалительных реакций, а также профилактические меры – вакцинация, контроль массы тела, оптимизация лечения диабета, гипертонии и дислипидемии. Такой системный подход помогает снизить риск тяжёлых осложнений и улучшить прогноз для этой группы пациентов.

Сведения об авторах статьи:

Никулина Валентина Валерьевна – врач-инфекционист ГБУЗ «Городская поликлиника №2» г. Кургана, аспирант кафедры инфекционных болезней, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень ул. Одесская, 54. E-mail: valentinaprokopeva1995@mail.ru.

Рычкова Ольга Александровна – д.м.н., доцент, зав. кафедрой инфекционных болезней, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень ул. Одесская, 54. E-mail: 4.richkovaoa@mail.ru.

Строжкова Лидия Сергеевна – студент ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. E-mail: lida.strozhkova_2002@mail.ru.

Меньщикова Анна Сергеевна – студент ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. E-mail: mensikovaa728@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Основы клинической иммунологии и аллергологии: учебное пособие для студентов медицинских вузов / под ред. Л. С. Намазовой-Барановой, Л. В. Ганковской, Н. Г. Астафьевой. – М.: ПедиатрЪ, 2016. – 154 с.
2. Lippi, G. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis / G. Lippi, C. J. Lavie, F. Sanchis-Gomar // Progress in Cardiovascular Diseases. – 2020. – Vol. 63, № 3. – P. 390-391. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.03.001.
3. Guo, W. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 / W. Guo, M. Li, Y. Dong, H. Zhou, Z. Zhang, C. Tian, [et al.] // Diabetes Metabolism Research and Reviews. – 2020. – Vol. 7, № 7. – e3319. DOI: 10.1002/dmrr.3319.
4. NIH builds large nationwide study population of tens of thousands to support research on long-term effects of COVID-19 // NIH.gov. September 15, 2021. URL: https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-builds-large-nationwide-study-population-tens-thousands-support-research-long-term-effects-covid-19 (дата обращения: 27.02.2023).
5. Успенский, Ю. П. Метаболический синдром: учебное пособие / Ю. П. Успенский, Ю. В. Петренко, З. Х. Гулунов, Н. Л. Шапорова, Ю. А. Фоминых, Р. М. Ниязов. – Санкт-Петербург, Изд-во: «СПбГПМУ». – 2017. – 60 с.
6. Ruan Q., Yang K., Wang W., [et al.] Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // Intensive Care Medicine. – 2020. – Vol. 46, № 5. – P. 846–848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
7. NIH builds large nationwide study population of tens of thousands to support research on long-term effects of COVID-19 [Internet]. – NIH, 2021. – Sep 15. – URL: https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-builds-large-nationwide-study-population-tens-thousands-support-research-long-term-effects-covid-19 (дата обращения: 27.02.2023).

REFERENCES

1. Namazova-Baranova LS, Gankovskaya LV, Astafieva NG, eds. Osnovy klinicheskoy immunologii i allergologii [*Fundamentals of clinical immunology and allergology*]. Moscow: Pediatr; 2016. 154 p. (In Russ.)
2. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. Prog Cardiovasc Dis. 2020;63(3):390-391. (in Engl) doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001.
3. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, [et al.] Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. Diabetes Metab Res Rev. 2020;7:e3319. (in Engl) doi: 10.1002/dmrr.3319.
4. National Institutes of Health. NIH builds large nationwide study population of tens of thousands to support research on long-term effects of COVID-19 [Internet]. Bethesda (MD): U.S. Department of Health and Human Services; 2021 Sep 15 [cited 2023 Feb 27]. Available from: https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-builds-large-nationwide-study-population-tens-thousands-support-research-long-term-effects-covid-19 (in Engl)
5. Uspensky YP, Petrenko YV, Gulunov ZKh, Shaporova NL, Fominykh YA, Niyazov RM. Metabolicheskiy sindrom [*Metabolic syndrome: textbook*]. St. Petersburg; 2017. 60 p. (In Russ.)
6. Ruan Q, Yang K, Wang W, [et al.] Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020;46(5):846–848. (in Engl) doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
7. NIH. NIH builds large nationwide study population of tens of thousands to support research on long-term effects of COVID-19 [Internet]. NIH; 2021 Sep 15 [cited 2023 Feb 27]. Available from: https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-builds-large-nationwide-study-population-tens-thousands-support-research-long-term-effects-covid-19 (in Engl).

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2025-20-6-36-40
УДК 611.21:611714-073.756.8-055.1
© Коллектив авторов, 2025

С.Н. Деревцова, Т.А. Гридина, А.А. Романенко

АНАТОМО-МЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЛОСТИ НОСА МУЖЧИН С РАЗНОЙ ФОРМОЙ ГОЛОВЫ, ВЫЯВЛЕННЫЕ С ПОМОЩЬЮ КОНУСНО-ЛУЧЕВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ, г. Красноярск

Резюме

Цель. Оценить анатомо-метрические характеристики полости носа у мужчин с различной формой головы с использованием конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ).

Материал и методы. Обследованы 279 здоровых мужчин в возрасте от 22 до 74 лет, распределённых на три возрастные группы. Классификация формы черепа проводилась по черепному индексу: долихоцефальный, мезоцефальный и брахицефальный типы. Измерялись длина, ширина и высота полости носа, а также параметры хоан.

Результаты. У мужчин с долихоцефальной формой головы статистически значимо преобладали продольные размеры полости носа (58,40 [56,10;62,15] и 58,30 [56,10;59,00] – длина полости носа у мужчин первого и второго периодов зрелого возрастов соответственно) ($p<0,001$), тогда как широтные и высотные показатели были больше у мужчин с брахицефалическим типом черепа (24,25 [24,10;24,68] и 24,30 [24,10;24,30] – ширина полости носа; высота хоан – 24,15 [24,10;24,48] и 24,20 [24,10;24,20] у мужчин первого и второго периодов зрелого возрастов соответственно) ($p<0,001$). Пожилые мужчины не демонстрировали выраженных отличий по сравнению с более молодыми, однако сохранялась зависимость морфометрических характеристик полости носа от краниотипа.

Заключение. Форма черепа оказывает определяющее влияние на анатомо-метрические параметры полости носа. Метод КЛКТ обеспечивает высокоточную оценку геометрии носовой полости, что может использоваться при разработке индивидуализированных подходов к диагностике и лечению заболеваний верхних дыхательных путей.

Ключевые слова: полость носа, краниометрия, конусно-лучевая компьютерная топография.

S.N. Derevtsova, T.A. Gridina, A.A. Romanenko

ANATOMICAL AND METRIC NASAL CAVITY CHARACTERISTICS OF MALES WITH DIFFERENT HEAD SHAPE DETERMINED BY CONE-BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY

Abstract

The aim of the study was to evaluate the anatomical and metric nasal cavity characteristics of males with different head shape by using cone-beam computed tomography (CBCT).

Material and methods. The study examined 279 healthy males aged 22 to 74, divided into three age groups. The skull shape classification was based on the cranial index: dolichocephalic, mesocephalic, and brachycephalic types. The length, width, and height of the nasal cavity, as well as the parameters of the choanae were measured.

Results. Males with a dolichocephalic head shape had a statistically significant predominance of longitudinal dimensions of the nasal cavity (58,40 [56,10;62,15] and 58,30 [56,10;59,00] – nasal cavity length in males of the first and second periods of adulthood, respectively) ($p<0,001$), while the transverse and vertical parameters were larger in males with the brachycephalic skull type (24,25 [24,10;24,68] and 24,30 [24,10;24,30] – nasal cavity width; choana height – 24,15 [24,10;24,48] and 24,20 [24,10;24,20] in males of the first and second periods of adulthood, respectively) ($p<0,001$). The elderly males did not have significant differences compared to younger groups; however, the morphometric characteristics dependence of the nasal cavity on the skull type persisted.

Conclusion. The skull shape has a determining influence on the anatomical and metric parameters of the nasal cavity. The CBCT method provided a high precision method of the nasal cavity geometry assessment, that can be used in client-centered approaches to the diagnosis and treatment of upper respiratory tract diseases.

Keywords: nasal cavity, craniometry, cone-beam computed tomography.

Введение

Изучение анатомо-метрических параметров полости носа является актуальным направлением в исследовании верхних дыхательных путей, поскольку эти показатели отражают морфофункциональное состояние носовой полости и могут служить основой для разработки персонализированных подходов к диагностике и лечению ринологических и оториноларингологических патологий.

Современные методы визуализации, в частности конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ), позволяют получать высокоточные трехмерные данные, обеспечивающие количественную оценку размеров и формы ноздрей, хоан, перегородки и боковых стенок носовой полости [1-6].

Форма черепа, определяемая краниометрическими показателями, оказывает существенное влияние на геометрию носовой полости [7,8]. Данные КЛКТ убедительно демонстрируют значимые различия в краниометрических параметрах у мужчин различных возрастных групп в зависимости от кранио-цефалического индекса, позволяющего выделить вытянутую долихоцефалическую, сбалансированную мезоцефалическую и округлую брахицефалическую формы черепа [9-11].

Цель исследования – оценить анатомо-метрические характеристики полости носа у мужчин с разной формой головы, используя конусно-лучевую компьютерную томографию.

Материал и методы

Проведены измерения структур черепа по томограммам плановых обследований 279 мужчин в возрасте от 22 до 74 лет, проведённых в Центральной научно-исследовательской лаборатории Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого. Все участники дали информированное согласие на участие в исследовании, одобренном этическим комитетом. Испытуемые распределены на три возрастные подгруппы: 22-35, 36-60, 61-74 года согласно рекомендациям, предложенным на VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии [12]. Кроме того, классификация по форме черепа проводилась на основе черепного индекса (ЧИ), рассчитанного по соотношению продольного (между точками glabella и opisthocranion) и поперечного (максимального поперечного диаметра) размеров черепа по методике В.П. Алексеева и Г.Ф. Дебеца [13]. Критерии распределения: долихоцефалический (ЧИ≤74,9), мезоцефалический (ГУ=75,0–79,9), брахицефалический (ГУ≥80,0) типы.

Все обследования проводились с помощью конусно-лучевого томографа Bright Speed Elite (Avalushen Eva, Япония). Для каждого пациента выполнены срезы в медиальной, фронтальной и горизонтальной плоскостях. Оценивались следующие параметры полости носа:

1. Длина полости носа – при перекрестье в точке fma (см. рисунок).
2. Ширина полости носа в месте крепления нижней и средней носовых раковин.
3. Ширина полости носа (каудальнее грушевидного отверстия).
4. Высота полости носа передняя (ВПНП) – перпендикуляр, опущенный от лобно-решетчатого шва к плоскости дна полости носа.
5. Высота полости носа задняя (ВПНЗ) – перпендикуляр, опущенный от клиновидно-решетчатого шва к плоскости дна полости носа.
6. Высота хоан (ВХ) – расстояние от латеральной стенки носовой полости до сошника.

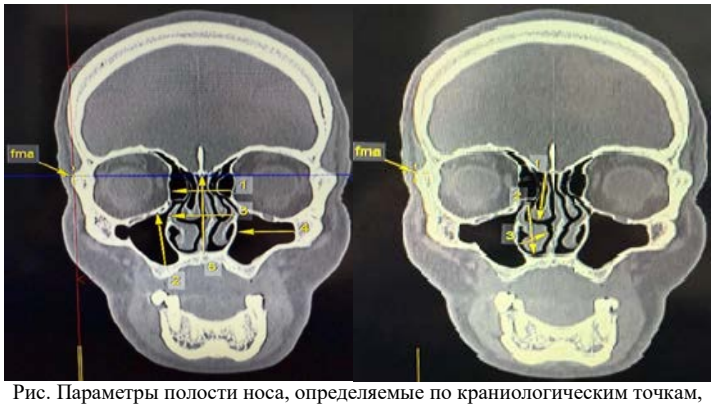


Рис. Параметры полости носа, определяемые по краниологическим точкам, выявленными конусно-лучевой компьютерной томографией

Распределение мужчин по форме черепа представлено в табл. 1.

Статистический анализ проведен с помощью пакета прикладных программ SPSS 22.0. Полученные результаты исследования отличались от нормального распределения и были представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей. Статистическая значимость различий между количественными показателями определена с помощью критерия Краскела–Уоллиса [14].

Таблица 1

Исследуемые группы мужчин с различной формой черепа

Возраст	Форма черепа, чел.			Всего
	Долихокрания	Мезокрания	Брахикрания	
22-35 лет	27	21	24	72
36-60 лет	30	34	63	127
61-74 года	8	30	42	80
Всего...	65	85	129	279

Результаты и обсуждение

Линейные размеры полости носа у мужчин зрелого и пожилого возрастов с разной формой черепа статистически значимо различаются. Так, длина полости носа и длина средней, нижней носовых раковин у мужчин первого периода зрелого возраста с долихоцефальной формой черепа определялись статистически значимо больше в сравнение с другими мужчинами ($p<0,001$) (табл. 2). Широтные размеры структур полости носа (ширина полости носа по заднему краю, ширина полости носа между нижними носовыми раковинами и ширина переднего конца средней носовой раковины) выявлены большими по размерам у мужчин с брахиоцефальной формой головы ($p<0,001$). Высота хоан и высота полости носа передняя и задняя у группы мужчин-брахиокефалов статистически значи-

мо больше в сравнении с мужчинами долихокефальной и мезокефальной формами черепа (p<0,001).

Мужчины второго периода зрелого возраста с долихоцефальной формой черепа имели статистически достоверно большие величины длиннотных размеров полости носа (табл. 3). Широтные и высотные размеры полости носа имели достоверные различия (p<0,001) между мужчинами-долихокранами, мезокранами и брахиокранами по средней носовой раковине и значение этого показателя было наибольшим у мужчин второго периода зрелого возраста с брахиоцефальной формой черепа.

Таблица 2

Анатомо-метрические показатели полости носа у мужчин первого периода зрелого возраста в зависимости от черепного индекса (N=72)

Показатели, мм	Формы черепа (Me [Q_1; Q_3])			Уровень значимости
	Долихокрания (n_1=27)	Мезокрания (n_2=21)	Брахикрания (n_3=24)	
Длина полости носа	58,40 [56,10; 62,15]	53,20 [52,00; 53,40]	46,00 [45,35; 47,90]	$p_{1-2, 1-3}$<0,001; p_{2-3}=0,001
Высота полости носа передняя	42,70 [42,25; 43,10]	44,70 [44,20; 44,80]	45,65 [45,30; 46,95]	$p_{1-2, 1-3}$<0,001; p_{2-3}=0,001
Высота полости носа задняя	48,60 [48,18; 48,95]	49,50 [49,40; 49,60]	50,40 [50,10; 51,15]	$p_{1-2, 1-3}$<0,001; p_{2-3}=0,001
Ширина полости носа	23,20 [23,08; 23,33]	23,70 [23,60; 23,75]	24,25 [24,10; 24,68]	$p_{1-2, 1-3}$<0,001; p_{2-3}=0,001
Высота хоан	23,40 [23,28; 23,53]	23,80 [23,70; 23,85]	24,15 [24,10; 24,48]	$p_{1-2, 1-3}$<0,001; p_{2-3}=0,001
Длина средней носовой раковины	41,45 [41,20; 42,35]	40,80 [40,60; 40,85]	39,70 [39,25; 40,05]	$p_{1-2, 1-3}$<0,001; p_{2-3}=0,001
Длина нижней носовой раковины	53,40 [53,20; 54,25]	52,70 [52,50; 52,80]	51,50 [51,18; 51,85]	$p_{1-2, 1-3}$<0,001; p_{2-3}=0,001
Ширина полости носа по заднему краю	23,20 [23,10; 23,33]	23,60 [23,50; 23,65]	24,10 [24,00; 24,58]	$p_{1-2, 1-3}$<0,001; p_{2-3}=0,001
Ширина полости носа между нижними носовыми раковинами	26,30 [26,18; 26,53]	27,00 [26,90; 27,10]	27,80 [27,60; 28,55]	$p_{1-2, 1-3}$<0,001; p_{2-3}=0,001
Ширина переднего конца средней носовой раковины	4,10 [4,00; 4,23]	4,50 [4,40; 4,55]	4,85 [4,80; 5,28]	$p_{1-2, 1-3}$<0,001; p_{2-3}=0,001

Таблица 3

Анатомо-метрические показатели полости носа у мужчин второго периода зрелого возраста в зависимости от черепного индекса (N=127)

Показатели, мм	Формы черепа (Me [Q_1; Q_3])			Уровень значимости
	Долихокрания (n_1=30)	Мезокрания (n_2=34)	Брахикрания (n_3=63)	
Длина полости носа	58,30 [56,10; 59,00]	53,20 [52,00; 53,60]	47,10 [45,70; 49,30]	p_{2-3}=0,001; $p_{1-3, 1-2}$<0,001
Высота полости носа передняя	43,00 [42,50; 43,40]	44,70 [44,20; 44,90]	45,60 [45,30; 45,90]	p_{1-2}=0,001; $p_{1-3, 2-3}$<0,001
Высота полости носа задняя	48,90 [48,40; 49,10]	49,50 [49,40; 49,70]	50,20 [50,10; 50,60]	p_{1-2}=0,001; $p_{1-3, 2-3}$<0,001
Ширина полости носа	23,30 [23,15; 23,40]	23,70 [23,60; 23,80]	24,30 [24,10; 24,30]	p_{1-2}=0,001; $p_{1-3, 2-3}$<0,001
Высота хоан	23,50 [23,35; 23,60]	23,80 [23,70; 23,90]	24,20 [24,10; 24,20]	p_{1-2}=0,001; $p_{1-3, 2-3}$<0,001
Длина средней носовой раковины	41,40 [41,20; 41,70]	40,80 [40,60; 40,90]	40,00 [39,50; 40,20]	p_{2-3}=0,001; $p_{1-3, 1-2}$<0,001
Длина нижней носовой раковины	53,40 [53,20; 53,50]	52,70 [52,50; 52,90]	51,80 [51,35; 52,00]	p_{2-3}=0,001; $p_{1-3, 1-2}$<0,001
Ширина полости носа по заднему краю	23,30 [23,15; 23,40]	23,60 [23,50; 23,70]	24,10 [24,00; 24,20]	p_{1-2}=0,002; $p_{1-3, 2-3}$<0,001
Ширина полости носа между нижними носовыми раковинами	26,50 [26,25; 26,60]	27,00 [26,90; 27,20]	27,80 [27,60; 27,90]	p_{1-2}=0,001; $p_{1-3, 2-3}$<0,001
Ширина переднего конца средней носовой раковины	4,20 [4,05; 4,30]	4,50 [4,40; 4,60]	4,80 [4,74; 4,90]	p_{1-2}=0,001; $p_{1-3, 2-3}$<0,001

Пожилые мужчины не отличались от мужчин других возрастных групп по размерным характеристикам полости носа. Так, длиннотные размеры полости носа у этой группы мужчин с долихоцефальной формой черепа определялись статистически значимо большими в сравнение с другими мужчинами (p<0,001) (табл. 4). Ширина полости носа у пожилых мужчин с брахиоцефальной формой черепа составила 24,30 [24,20;24,50] мм, что значимо больше, чем у мужчин данной возрастной группы с другими формами черепа (p<0,001). Высота хоан (24,20 [24,10;24,40]) у мужчин-брахиокефалов определялась статистически значимо большей в сравнение с другими обследуемыми (p<0,001).

Таблица 4

Анатомо-метрические показатели полости носа у мужчин пожилого возраста в зависимости от черепного индекса (N=80)

Показатели, мм	Формы черепа (Me [Q_1; Q_3])			Уровень значимости
	Долихокрания (n_1=8)	Мезокрания (n_2=30)	Брахикрания (n_3=42)	
Длина полости носа	58,30 [56,10; 62,15]	53,60 [53,20; 54,50]	49,30 [46,83; 50,90]	P_{2-3}=0,207; $p_{1-3, 1-2}$<0,001
Высота полости носа передняя	43,40 [42,93; 43,90]	44,90 [44,70; 45,10]	45,60 [45,50; 46,50]	p_{1-2}=0,207; $p_{1-3, 2-3}$<0,001
Высота полости носа задняя	49,10 [48,83; 49,30]	49,70 [49,50; 49,90]	50,30 [50,20; 50,90]	p_{1-2}=0,207; $p_{1-3, 2-3}$<0,001
Ширина полости носа	23,40 [23,30; 23,50]	23,80 [23,70; 23,90]	24,30 [24,20; 24,50]	p_{1-2}=0,200; $p_{1-3, 2-3}$<0,001
Высота хоан	23,60 [23,50; 23,70]	23,90 [23,80; 24,00]	24,20 [24,10; 24,40]	p_{1-2}=0,174; $p_{1-3, 2-3}$<0,001
Длина средней носовой раковины	41,40 [41,30; 42,10]	40,90 [40,80; 41,00]	40,20 [39,93; 40,40]	p_{2-3}=0,203; $p_{1-3, 1-2}$<0,001
Длина нижней носовой раковины	53,40 [53,30; 53,90]	52,90 [52,70; 53,00]	52,00 [51,73; 52,30]	p_{2-3}=0,202; $p_{1-3, 1-2}$<0,001
Ширина полости носа по заднему краю	23,40 [23,30;23,54]	23,70 [23,60; 23,80]	24,10 [24,00; 24,40]	p_{1-2}=0,211; $p_{1-3, 2-3}$<0,001
Ширина полости носа между нижними носовыми раковинами	26,60 [26,43; 26,80]	27,20 [27,00; 27,40]	27,80 [27,70; 28,30]	p_{1-2}=0,207; $p_{1-3, 2-3}$<0,001
Ширина переднего конца средней носовой раковины	4,30 [4,20; 4,38]	4,60 [4,50; 4,70]	4,80 [4,80; 5,10]	p_{1-2}=0,137; $p_{1-3, 2-3}$<0,001

Анализ перечисленного выше и представленных таблиц (табл. 2-4) показал, что у мужчин с вытянутой формой черепа (мужчин-долихокранов) длины полости носа являются преобладающими. Широтные размеры полости носа статистически значимо больше у мужчин с короткими и широкими формами черепа (мужчин-брахиокефалов). Передняя и задняя высоты полости носа и высота хоан у мужчин-брахиокефалов всех возрастных групп являются более большими в сравнение с мужчинами долихокефальной и мезокефальной формами черепа ($p<0,001$).

Выводы. Представлены значения структур полости носа (ширина, высота, длина) в виде медианы, первого и третьего квартилей, отражающие особенности диапазона в строении полости носа живого человека.

Метод КЛКТ позволяет прижизненно и стандартизировано оценивать морфометрию носовой полости, обеспечивая точность до сотых долей миллиметра.

У мужчин с долихоцефалическим типом головы преобладают продольные размеры полости носа, а у брахицефалов – широтные и высотные показатели.

Сведения об авторах статьи:

Деревцова Светлана Николаевна – д.м.н., профессор кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1 ж. Тел.: 8(391)220-14-09. E-mail: derevzova@bk.ru.

Гридина Татьяна Андреевна – соискатель кафедры анатомии; врач-оториноларинголог ЦНИЛ при ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России. Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1 з. E-mail: t.gridina@mail.ru.

Романенко Александр Александрович – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1 ж. Тел.: 8(391)220-14-09. E-mail: dr_alexandr@hotmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Diagnostic Performance of Multidetector Computed Tomography (MDCT) in Diagnosis of Sinus Variations / A.M. Alsowey [et al.] // Pol J Radiol. – 2017. – Vol. 82. – P. 713-725 doi: 10.12659/PJR.903684
2. Frequency, location, and morphology of accessory maxillary sinus ostia: a retrospective study using cone beam computed tomography / K. Hung [et al.] // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2023. – Vol. 280. – P. 565-572.
3. Identification of Significant Anatomical Variations in the Nose and Anterior Skull Base Using Computed Tomography: A Cross-Sectional Study / N. Farhan [et al.] // Cureus. – 2020. – Vol. 12, №6. P. e8449. doi: 10.7759/cureus.8449.
4. Critical anatomical variants in preoperative computed tomography of paranasal sinuses in a tertiary care center: a cross-sectional study / P. Dahal [et al.] // Ann Med Surg (Lond). – 2025. – Vol. 87, №4. - P. 1909-1917. doi: 10.1097/MS9.0000000000003116.
5. Anatomical Variations in Nasal Cavities and Paranasal Sinuses on Computed Tomography in Chronic Rhinosinusitis: Implications for Diagnosis and Treatment / T.T.H. Phan [et al.] // Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. – 2025. – Vol. 77, №1. – P. 120-126. doi: 10.1007/s12070-024-05123-7.
6. Is there Any Racial Difference in Term of Anatomical Variations of Nasal and Paranasal Sinus Structures / A. Sedat [et al.] // Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. – 2022. – Vol. 74, №2. – P. 1544-1551. doi: 10.1007/s12070-021-02675-w.
7. Двиадр, М.А.А. Морфометрическая характеристика некоторых показателей размеров лобной и верхнечелюстной пазух / М.А.А. Двиадр, Т.А. Сукова // Проблемы и перспективы развития современной медицины: сб. науч. ст. XIII Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых, Гомель, 6-7 мая 2021 г.: в 9 т. / Гомел. гос. мед. ун-т; редкол.: И. О. Стома [и др.]. – Гомель: ГомГМУ, 2021. – Т. 1. – С. 197-198.
8. Особенности строения внутриносовых структур при различных формах полости носа по данным компьютерной томографии / Р.В. Неронов [и др.] // Морфологические ведомости. – 2022. – Т. 30, № 2. – С. 40-47.doi.org/10.20340/mv-mn.2022.30(2).607
9. Гелашвили, П.А. Применение конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) как метода прижизненной краниометрии в интегративной антропологии / П.А. Гелашвили, А.А. Супильников, Э.Ш. Исламова // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2016. – № 1. – С. 130-140.
10. Характеристика структур задних отделов полости носа в возрастном аспекте у детей / И.В. Гайворонский [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 9-15.
11. Маркеева, М.В. Морфометрическая изменчивость ячеек решетчатого лабиринта при различных краниотипах по данным компьютерной томографии / М.В. Маркеева, В.Н. Николенко, О.Ю. Алешкина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 1. – С. 72-76.
12. Рекомендации VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии. – М.: АПН СССР, 1965. - 42 с.
13. Алексеев, В. П. Краниометрия. Методика антропологических исследований / В. П. Алексеев, Г. Ф. Дебец. – М.: Наука, 1964. – 128 с.
14. Наследов А.Д. SPSS 19: Профессиональный статистический анализ данных. СПб.: Питер, 2011. 400 с.

REFERENCES

1. Alsowey A.M, Abdulmonaem G., Elsammak A. [et al.] Diagnostic Performance of Multidetector Computed Tomography (MDCT) in Diagnosis of Sinus Variations. Polish Journal of Radiology. 2017;(82):713-725. doi:10.12659/PJR.903684 (in Engl).
2. Hung K., Montalvao C., Yeung A.W.K. [et al.] Frequency, location, and morphology of accessory maxillary sinus ostia: a retrospective study using cone beam computed tomography (CBCT). Surgical and Radiologic Anatomy. 2020;42(2):219-228. doi: 10.1007/s00276-019-02308-6 (in Engl).
3. Farhan N., Naqvi S.U., Rasheed B. [et al.] Identification of significant anatomical variations in the nose and anterior skull base using computed tomography: a cross-sectional study. Cureus. 2020;12(6):e8449. doi: 10.7759/cureus.8449 (in Engl).
4. Dahal P., Parajuli S., Maharjan S. [et al] Critical anatomical variants in preoperative computed tomography of paranasal sinuses in a tertiary care center: a cross-sectional study. Annals of Medicine and Surgery. 2025;87(4):1909-1917. doi: 10.1097/MS9.0000000000003116 (in Engl).
5. Phan T.T.H., Hoang N.T., Le T.B. [et al] Anatomical variations in nasal cavities and paranasal sinuses on computed tomography in chronic rhinosinusitis: implications for diagnosis and treatment. Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. 2025;77(1):120-126. doi: 10.1007/s12070-024-05123-7 (in Engl).

6. Sedat A., Kemal Koray B., Talih O. [et al] Is There Any Racial Difference in Term of Anatomical Variations of Nasal and Paranasal Sinus Structures. Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. 2022;74(Suppl 2):1544-1551. doi: 10.1007/s12070-021-02675-w (in Engl).
7. Dviadr M. A. A., Sukova T.A. Morfometricheskaya kharakteristika nekotorykh pokazatelei razmerov lobnoi i verkhnechelyustnoi pazukh [Elektronnyi resurs] (*Morphometric characteristics of the frontal and maxillary sinuses size indicators (Electronic version)*). Problemy i perspektivy razvitiya sovremennoi meditsiny: sbornik nauchnykh statei XIII Respublikanskoi nauchno-praktkticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem studentov i molodykh uchenykh, Gomel', 6-7 maya 2021 g.: v 9 t. Gomel' : GomGMU, 2021. – Vol. 1. – p. 197-198 (in Russ.).
8. Neronov R.V., Gaivoronsky A.I., Gaivoronsky I.V. [et al] Features of the structure of intranasal structures at different forms of the nose cavity according to the data of computed tomography. Morphological Newsletter: 2022;30(2):40-47. doi.org/10.20340/mv-mn.2022.30(2).607 (in Russ.).
9. Gelashvili P.A., Supilnikov A.A., Islamova E. S. Primenenie konusno-luchevoi komp'yuternoi tomografii (KLKT) kak metoda prizhiznennoi kraniometrii v integrativnoi antropologii (The use of cone-beam computed tomography (CBCT) as a method of intravital craniometry in integrative anthropology). Bulletin of the Medical Institute «REAVIZ» (Rehabilitation, Doctor and Health). 2016;(1):130-140. (in Russ.).
10. Gaivoronskii I.V., Markeeva M.V., Aleshkina O.Yu. [et al.] Age-related description of the posterior structures of the nasal cavity in children. Journal of Anatomy and Histopathology. 2020;9(3):9-15. https://doi.org/10.18499/2225-7357-2020-9-3-9-15 (in Russ.).
11. Markeeva M.V., Nikolenko V.N., Aleshkina O.Yu. Morphometric variation of the cells of the ethmoidal labyrinth in different craniotypes according to the CT data. International journal of applied and fundamental research. 2018; (1):72-76 (in Russ.).
12. Rekomendatsii VII Vsesoyuznoi konferentsii po problemam vozrastnoi morfologii, fiziologii i biokhimii (*Recommendations of the VII All-Union Conference on the problems of age-related morphology, physiology, and biochemistry*). Moscow: The USSR Academy of Pedagogical Sciences, 1965: 42. (in Russ.).
13. Alekseev V. P., Debets G.F. Kraniometriya. Metodika antropologicheskikh issledovanii (*Craniometry. Methods of anthropological researches*). Moskow: Nauka, 1964:128. (in Russ.).
14. Nasledov A.D. SPSS 19: Professional'nyi statisticheskii analiz dannykh (*SPSS 19: Professional statistical data analysis*). Saint-Petersburg: Piter, 2011: 400. (in Russ.).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2025-20-6-41-46
УДК 616.314.17-002.4:616.127-07-092.9
© Коллектив авторов, 2025

Х.А. Ордашев[1], С.Б. Болевич[2], А.А. Цымбал[2], С.С. Болевич[2],
С.Ш. Галимова[5], П.В. Херсонская[4], К.Х. Явлиева[2], В. Яковлевич[3], К.Ш. Галимов[2]

ВЛИЯНИЕ АПИКАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТИТА НА СТРУКТУРУ И СИСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ МИОКАРДА У КРЫС С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА IN VIVO

[1]ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва
[3]University of Kragujevacг, г. Крагуевац (Сербия)
[4]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва
[5]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Резюме

Цель. Изучить и сравнить влияние искусственно индуцированного апикального периодонтита (АП) на структурно-функциональное состояние миокарда у крыс с экспериментальным сахарным диабетом 2 типа (СД2) и нормогликемических крыс в условиях *in vivo*.

Материал и методы. Эксперимент выполнен на 48 крысах-самцах линии Вистар, разделенных на 4 группы (n=12): контроль (нормогликемия без АП), АП (нормогликемия + периодонтит), СД2 (без АП) и СД2+АП. Модель СД2 индуцирована высокожировой диетой с последующей инъекцией стрептозотоцина (25 мг/кг). Апикальный периодонтит вызывали механическим вскрытием пульпы первых моляров нижней челюсти с последующей экспозицией в течение 4 недель. Основным методом оценки функции и структуры миокарда служила трансторакальная эхокардиография. Статистическую обработку данных проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с уровнем значимости $p<0,05$.

Результаты. Наиболее выраженные негативные изменения зафиксированы в группе СД2+АП: фракционное укорочение (ФУ) снизилось до 41,18% (против 57,93% в контроле), уменьшилась толщина межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу, а также увеличилась толщина задней стенки левого желудочка. Изолированный АП также значимо ухудшал сердечную функцию, снижая ФУ, однако комбинация с СД2 приводила к синергическому усилению повреждения миокарда.

Заключение. Апикальный периодонтит оказывает самостоятельное негативное влияние на миокард и служит значимым синергическим фактором риска, усугубляя диабетическое повреждение сердца. Результаты подтверждают важность своевременного лечения хронических одонтогенных инфекций для снижения кардиоваскулярного риска, особенно у пациентов с СД2.

Ключевые слова: апикальный периодонтит, сахарный диабет 2 типа, функция миокарда, структура миокарда, эхокардиография, систолическая функция, фракционное укорочение, гипертрофия левого желудочка.

Kh.A. Ordashev, S.B. Bolevich, A.A. Cymbal, S.S. Bolevich,
S.Sh. Galimova, P.V. Khersonskaya, K.Kh. Yavlieva, V. Yakovlevich, K.Sh. Galimov

EFFECT OF APICAL PERIODONTITIS ON MYOCARDIAL STRUCTURE AND SYSTOLIC FUNCTION IN RATS WITH T2DM *IN VIVO*

Absract

Objective. To study and compare the effect of artificially induced apical periodontitis (AP) on the structural and functional state of the myocardium in rats with experimental type 2 diabetes mellitus (T2DM) and normoglycemic rats under in vivo conditions.

Material and methods. The experiment was conducted on 48 male Wistar rats divided into 4 groups (n=12): control (normoglycemia without AP), AP (normoglycemia + periodontitis), T2DM (without AP), and T2DM+AP. The T2DM model was induced by a high-fat diet followed by an injection of streptozotocin (25 mg/kg). Apical periodontitis was induced by mechanical exposure of the pulp of the first mandibular molars, followed by a 4-week exposure period. The primary method for assessing myocardial structure and function was transthoracic echocardiography. Statistical data processing was performed using one-way analysis of variance (ANOVA) with a significance level of $p < 0.05$.

Results. The most pronounced negative changes were recorded in the T2DM+AP group: fractional shortening (FS) decreased to 41.18% (compared to 57.93% in the control), the thickness of the interventricular septum in systole and diastole decreased, and the thickness of the left ventricular posterior wall increased. Isolated AP also significantly impaired cardiac function, reducing FS; however, the combination with T2DM led to a synergistic exacerbation of myocardial damage.

Conclusion. Apical periodontitis has an independent negative impact on the myocardium and acts as a significant synergistic risk factor, worsening diabetic heart damage. The results confirm the importance of timely treatment of chronic odontogenic infections to reduce cardiovascular risk, especially in patients with T2DM.

Keywords: apical periodontitis, type 2 diabetes mellitus, myocardial function, myocardial structure, echocardiography, systolic function, fractional shortening, left ventricular hypertrophy.

Введение

Считается, что апикальный периодонтит как хроническая форма воспалительной реакции периапикальных тканей является потенциальным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Судя по эпидемиологическим данным, существуют несколько исследований, которые указали на потенциальную связь между периапикальными поражениями и инфарктом миокарда, фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца [1,2]. Однако корреляция между этими состояниями слабая [3], и причинно-следственная связь не может быть установлена [1]. Воспалительная реакция [4] и эндотелиальная дисфункция [4] могут быть потенциальными патогенными механизмами между сердечно-сосудистыми заболеваниями и апикальным периодонтитом, где медиаторы воспаления будут играть важную роль в формировании и прогрессировании апикальных поражений и кардиоваскулярных заболеваний [5,6].

Экспериментальные исследования показали, что апикальный периодонтит связан с повышенной активностью лактатдегидрогеназы, креатинкиназы и щелочной фосфатазы [7]. С другой стороны, клинические исследования показывают, что у пациентов с периапикальными поражениями вероятность сердечно-сосудистых заболеваний в 5,3 раза выше, чем у пациентов без поражений [8].

Ввиду отсутствия в литературе данных о влиянии периапикальных поражений на миокард при СД2 in vivo наше исследование было направлено на сравнительную оценку этого влияния на структуру и функцию сердца у крыс с диабетом и нормогликемических особей.

Цель исследования – изучить и сравнить влияние искусственно индуцированного апикального периодонтита (АП) на структурно-функциональное состояние миокарда у крыс с экспериментальным СД2 и нормогликемических крыс в условиях *in vivo*.

Материал и методы

Настоящая научная работа представляет экспериментальное исследование на животных ex vivo и in vivo. Все эксперименты и анализы проводились в строгом соответствии с Европейской директивой 2010/63/ЕС о благополучии лабораторных животных, Директивой Совета Европейских сообществ (86/609/ЕЕС) и принципами надлежащей лабораторной практики.

Для проведения исследования были использованы 48 крыс-альбиносов линии Вистар. Животные были получены из вивария Военно-медицинской академии в Белграде. Все особи были самцами в возрасте 6 недель со средней исходной массой тела 200±20 г. Крысы были разделены на две группы: нормогликемическую (контрольную) и группу с индуцированным сахарным диабетом 2 типа (СД2). Всех животных содержали в стандартных виварных условиях в соответствии с установленными нормами. Животные были предварительно акклиматизированы: их помещали в клетки сроком на 7 дней с целью адаптации к новой среде. После акклиматизации животные были помещены в полипропиленовые клетки (размер 15 см × 30 см × 40 см, наполненные белой сосновой стружкой) с циклом свет:темнота / 12:12 часов, начало света в 7:00 часов, температура (22±2oC) и относительная влажность воздуха (45–55%).

После адаптации к новой среде крыс случайным образом разделили на четыре равные группы (по 12 животных в каждой) на основании наличия верхушечного периодонтита и СД2:

1) Контрольная группа: крысы с нормогликемией без наличия апикального периодонтита (n=12);

2) группа АП: крысы с нормогликемией и наличием апикального периодонтита (n=12);

3) группа СД2: крысы с СД2 без наличия апикального периодонтита (n=12);

4) СД2+группа АП: крысы с СД2 и наличием апикального периодонтита (n=12).

Индукция СД2 у крыс. Для моделирования СД2 применяли комбинированный протокол. На первом этапе в течение 4 недель у крыс индуцировали инсулинорезистентность с помощью диеты с высоким содержанием жиров. На втором этапе животным однократно вводили низкую дозу стрептозотоцина (25 мг/кг внутрибрюшинно) для селективного повреждения β-клеток поджелудочной железы. Диагностику СД2 проводили через 72 часа после введения стрептозотоцина (СТЗ) путем измерения глюкозы и инсулина в крови после 12-часового голодания. Крысы, у которых уровень глюкозы превышал 7 ммоль/л, а инсулина – 6 мЕд/л [9], считались соответствующими модели СД2 и в дальнейшем были рандомизированы в группы «СД2» и «СД2+АП».

Для целей данного исследования стрептозотоцин был получен от Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Тауфкирхен, Германия. Во избежание высыхания препарата стрептозотоцин хранили при температуре -20°C в оригинальном темном флаконе, защищенном от света. Учитывая, что раствор стрептозотоцина

в цитратном буфере очень неустойчив, его всегда готовили непосредственно перед применением.

Индукция апикального периодонтита у крыс. После успешной индукции СД2 у крыс экспериментальный апикальный периодонтит (АП) моделировали на первых правых молярах нижней челюсти. Для этого под общей анестезией, достигнутой внутрибрюшинной инъекцией кетамин-ксилазиновой смеси (в дозах 100 мг/кг и 10 мг/кг соответственно), пульпарную камеру вскрывали и инокулировали микробной культурой, полученной из полости рта. Пульповую камеру первого правого моляра нижней челюсти с окклюзионной стороны вскрывали с помощью технического микромотора с круглым твердосплавным сверлом (Longneck-Endo-Bur; Acurata FmbH & Co. KG) диаметром 0,6 мм при наличии большого количества оборотов и постоянном орошении солевым раствором. Проходимость канала проверяли иглой Кепа (Dentsply Sirona, размер 8). Временной интервал для индукции экспериментального апикального периодонтита составлял 4 недели со дня индукции поражения [10].

Оценка структуры и функции сердца крыс – in vivo. Эхокардиография представляет собой неинвазивный метод, применяемый для оценки структурных и функциональных изменений миокарда, диагностики пороков, мониторинга эффективности терапии и прогрессирования заболеваний. В частности, трансторакальная эхокардиография (ТТЭхоКГ) является надежным и воспроизводимым методом для определения сердечно-сосудистых параметров у крыс [11]. За день до умерщвления животных ТТЭхоКГ была выполнена всем крысам исследованных групп. Перед процедурой животных погружали в общую анестезию с помощью внутрибрюшинной инъекции комбинации кетамина и ксилазина в дозах 50 мг/кг и 10 мг/кг соответственно. Эхокардиограммы выполнялись с использованием секторного сканера Hewlett-Packard Sonos 5500 (Андовер, Массачусетс) с датчиком 15,0 МГц [12].

В процессе работы с эхокардиограммой датчик располагался перпендикулярно, поскольку таким образом четко просматривалась межжелудочковая перегородка, а также задняя стенка левого желудочка на уровне сосочковых мышц. После обнаружения наиболее адекватного положения создавалось изображение из М-режима, на котором регистрировались и измерялись следующие структурные параметры миокарда: внутренний размер левого желудочка в конце диастолы (ЛЖРд), толщина задней стенки левого желудочка в конце диастолы (ЛЖСд), толщина стенки межжелудочковой конечно-диастолической перегородки (МЖПд), внутренний диаметр левого желудочка в конце систолы (ЛЖРс), толщина задней стенки левого желудочка в конце систолы (ЛЖСс) и толщина стенки межжелудочковой перегородки в конце систолы (МЖПс). ФУ% – процент фракционного укорочения рассчитывали по следующему уравнению: [(ЛЖДд − ЛЖДс)/ЛЖДд] × 100%, где ЛЖДд представляет собой конечно-диастолический диаметр левого желудочка, а ЛЖДс – конечно-систолический диаметр левого желудочка.

Статистическую обработку данных проводили с использованием методов параметрической статистики, представленные в таблице результаты выражены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M±SD). Для сравнения количественных показателей между четырьмя независимыми группами применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим post hoc тестом для попарного сравнения групп; различия считались статистически значимыми при уровне $p<0,05$.

Результаты

Влияние верхушечного периодонтита на функцию сердца крыс, наблюдаемых *in vivo*.

Было установлено, что в группе СД2 по сравнению с контрольной группой здоровых животных наблюдались статистически значимое снижение фракции укорочения (ФУ), толщины межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПд) и систолу (МЖПс), а также достоверное увеличение конечно-диастолического (ЛЖСд) и конечно-систолического (ЛЖСс) размеров левого желудочка (все $p<0,05$).

При этом в группе СД2+АП значения МЖПд и МЖСс были статистически значимо ниже, чем в группах СД2 и контроль ($p<0,05$), что указывает на дополнительное негативное влияние апикального периодонтита на структурные параметры сердца на фоне диабета.

Кроме того, значение фракции укорочения (ФУ) было наименьшим в группе СД2+АП, демонстрируя достоверное снижение по сравнению со всеми другими группами (СД2, АП и контроль; $p<0,05$). При этом в группе АП значение ФУ также было значимо ниже, чем в контрольной группе ($p<0,05$).

Однако, с другой стороны, в группе СД2+АП достоверно увеличивались значения ЛЖСд по сравнению с группами контроля и

АП, а также значения ЛЖСс по сравнению с группами контроля, АП и СД2 (p<0,05). Однако статистически значимых различий в значениях ЛЖРд и ЛЖРс между всеми обследованными группами не выявлено (p>0,05) (табл., рис.).

Таблица

Влияние апикального периодонтита на функцию сердца крыс in vivo, M±SD

Параметры	Контроль	АП	СД2	СД2+АП
МЖПд (см)	0,164±0,01	0,162±0,04	0,148±0,02**	0,144±0,01# ##
ЛЖРд (см)	0,635±0,02	0,632±0,02	0,628±0,01**	0,621±0,03
ЛЖСд (см)	0,220±0,04	0,239±0,02	0,353±0,03	0,374±0,02# ##
МЖПс (см)	0,330±0,02	0,321±0,04	0,279±0,01	0,225±0,01# ##
ЛЖРс (см)	0,278±0,07	0,294±0,04	0,309±0,03	0,333±0,04
ЛЖС (см)	0,311±0,01	0,348±0,05	0,444±0,03**	0,474±0,01# ##^
ФУ (%)	57,933±2,79	52,117±3,62*	46,119±1,72**	41,183±1,30 # ##^

Примечание. *p<0,05 между контролем и АП; **p<0,05 между контролем и СД2; #p<0,05 между контролем и СД2+АП; ##p<0,05 между АП и СД2+АП; ^p<0,05 между СД2 и СД2+АП.

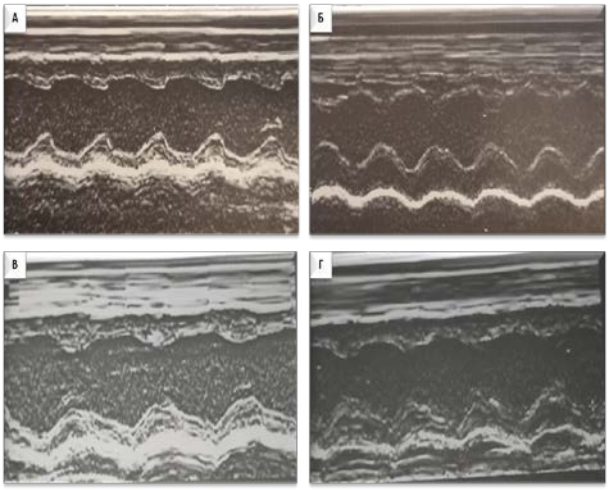


Рис. Сравнительная оценка функции сердца in vivo в исследуемых группах:
А – контроль, Б – апикальный периодонтит (АП), В – сахарный диабет 2 типа (СД2), Г – комбинация СД2 и АП

Обсуждение

Учитывая высокую распространенность сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа (СД2) и частое взаимное отягощение СД2 и сердечной недостаточности [13], нами былапроведена оценка потенциального влияния апикального периодонтита – как формы хронической оральной инфекции – на функцию сердца *in vivo* в условиях экспериментального СД2. Для объективной оценки сердечной функции применялась трансторакальная эхокардиография, являющаяся стандартным неинвазивным методом в доклинических и клинических кардиологических исследованиях [14].

Метод эхокардиографии предоставляет возможности для оценки функции и структуры миокарда, диагностики пороков сердца, а также контроля за эффективностью лечения и течением заболевания. Согласно литературным данным, трансторакальная эхокардиография является надежным и воспроизводимым подходом для оценки показателей сердечно-сосудистой системы в эксперименте [15].

Эхокардиографическая оценка исследуемых животных показала, что СД2 вызывал уменьшение процента фракционного укорочения и толщины межжелудочковой перегородки в конце систолы и диастолы, по сравнению с контрольной группой. Полученный результат доказывает, что хроническая гипергликемия имеет свойство нарушать функцию сердца крыс [16]. Согласно полученным результатам, у крыс группы СД2 наблюдалось значительное увеличение толщины задней стенки левого желудочка в систолу и диастолу и снижение фракционного укорочения по сравнению со здоровыми животными (см. табл., рис.). Эта совокупность изменений соответствует картине кардиомиопатии с признаками эксцентрической гипертрофии [17]. Наличие апикального периодонтита (АП) у крыс с СД2 потенцировало дальнейшее увеличение исследуемых параметров, по сравнению со всеми другими группами, что указывает на синергетическое негативное влияние этих патологий на сердечную функцию. Наиболее выраженным проявлением этого эффекта явилось нарушение систолической функции, о чём свидетельствует достоверное снижение фракционного укорочения в группе СД2+АП.

Заключение. Проведенное исследование впервые комплексно оценило влияние апи-

кального периодонтита на функцию и структуру миокарда в условиях экспериментального сахарного диабета 2 типа *in vivo*. Ключевым результатом явилось выявление синергетического негативного эффекта комбинации АП и СД2 на состояние сердца. У животных группы СД2+АП было зафиксировано наиболее выраженное нарушение систолической функции, о чём свидетельствует достоверное снижение фракционного укорочения по сравнению со всеми другими группами. Полученные данные частично согласуются с результатами исследования [18,19], в котором заболевания пародонта также ассоциировались с тенденцией к ухудшению эхокардиографических параметров. Однако в нашей работе комбинированное воздействие АП и СД2 привело к статистически значимым изменениям, что подчеркивает роль системного метаболического заболевания как фактора, усугубляющего кардиотоксические эффекты хронической одонтогенной инфекции. Кроме того, мы предполагаем, что выявленные нарушения структуры и функции миокарда могут быть патогенетически связаны с активацией свободнорадикального окисления [20]. Как СД2, так и хроническая одонтогенная инфекция являются независимыми источниками окислительного стресса. Их сочетание, вероятно, приводит к критическому усилению этого процесса, превышающему компенсаторные возможности антиоксидантной системы организма и вызывающему повреждение кардиомиоцитов, что и проявляется в эхокардиографических изменениях.

Таким образом, апикальный периодонтит может рассматриваться как дополнительный фактор риска нарушения сердечной функции при сахарном диабете 2 типа.

Сведения об авторах статьи:

Ордашев Хасан Алиевич – к.м.н., доцент, зав. кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. Адрес: 367012, г. Махачкала, пл. Ленина, 1. E-mail: Hasan.005@mail.ru.

Болевич Сергей Бранкович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. E-mail: bolevich_s@staff.sechenov.ru.

Цымбал Александр Александрович – д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. E-mail: tsymbal_a_a@staff.sechenov.ru.

Болевич Стефани Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. E-mail: bolevich_s_s@staff.sechenov.ru.

Галимова Саида Шамилевна – ассистент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)272-41-73. E-mail: saida1993@mail.ru.

Херсонская Полина Вячеславовна – студент 6 курса Института материнства и детства ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Адрес: 117513, Москва, ул. Островитянова, 1. E-mail: mikapolina27@qmail.com.

Явлиева Кока Хасбулатовна – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. E-mail: yavlieva_k_kh@staff.sechenov.ru.

Яковлевич Владимир – д.м.н., профессор кафедры физиологии факультета медицинских наук Университета г. Крагуевац. Адрес: 34000, Serbia, Kragujevac, Liceja Knezevine Srbije 1A. E-mail: yakovlevich_v@staff.sechenov.ru.

Галимов Камиль Шамилевич – к.м.н., ассистент кафедры патологической физиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. E-mail: kamil9819@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jiménez-Sánchez, M.C. Cardiovascular diseases and apical periodontitis: association not always implies causality / M.C. Jiménez-Sánchez [et all.]// Med Oral Patol Oral Cir Bucal. – 2020. – Vol. 25, № 5. – P. e652-e659.
2. Sebring, D. Primary apical periodontitis correlates to elevated levels of interleukin-8 in a Swedish population: A report from the PAROKRANK study / D Sebring // Int Endod J. – 2024. – Vol. 57, № 1. – P. 12-22.
3. Gaidai, O. Global Cardiovascular Diseases Death Rate Prediction / O.Gaidai, Y. Cao, S. Loginov // Curr Probl Cardiol. – 2023. – Vol. 48, № 5. – P. 101622.
4. Theofilis, P. Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction / P.Theofilis [et all.] // Biomedicines. – 2021. – Vol. 9, № 7. – P. 781.
5. Ye, L. Interaction between apical periodontitis and systemic disease (Review) / L. Ye [et all.] // Int J. Mol Med. – 2023. – Vol. 52, № 1. – P. 60.
6. Цитокиновый статус, баланс про- и антиоксидантных процессов, состояние системы комплемента и уровни иммунных пептидов в ротовой жидкости у пациентов с гингивитом / С.В. Аверьянов [и др.] // Dental Forum. – 2021. – № 2 (81). – С. 2-12. – URL: https://instom.spb.ru/catalog/article/20205/ (дата обращения: 15.10.2025).
7. Sehirli, A.Ö. Protective effect of alpha-lipoic acid against apical periodontitis-induced cardiac injury in rats / A.Ö. Sehirli [et all.] // Eur J. Oral Sci. – 2019. – Vol. 127, № 4. – P. 333-9.
8. An, G.K. Association of Radiographically Diagnosed Apical Periodontitis and Cardiovascular Disease: A Hospital Records-based Study / G.K. An [et all.] // J. Endod. – 2016. – Vol. 42, № 6. – P. 916-20.
9. Andras, N.L. Between a rock and a hard place: Regulation of mineralization in the periodontium / N.L. Andras, F.F. Mohamed, E.Y.Chu, B.L. Foster // Genesis. – 2022. – Vol. 60, № 8-9. – P. e234
10. Khalighinejad, N. Association between Systemic Diseases and Apical Periodontitis / N. Khalighinejad [et all.] // J. Endod. – 2016. – Vol. 42, № 10. – P. 1427-34.
11. Sztechman, D. Transthoracic echocardiography: from guidelines for humans to cardiac ultrasound of the heart in rats / D. Sztechman [et all.] // Physiol Meas. – 2020. – Vol. 41, № 10. – P. 10TR02.
12. Jeremic, J.N. The cardioprotective effects of diallyl trisulfide on diabetic rats with ex vivo induced ischemia/reperfusion injury / J.N. Jeremic [et all.] // Mol Cell Biochem. – 2019. – Vol. 460, № 1-2. – P. 151-64.

13. Vijayakumar, S. Glucose-lowering therapies and heart failure in type 2 diabetes mellitus: mechanistic links, clinical data, and future directions / S. Vijayakumar, M. Vaduganathan, J. Butler // Circulation. – 2018. – Vol. 137, № 10. – P. 1060-1073.
14. Yoshida, T. Secondary right atrial thrombosis in three dogs: Antithrombotics therapy and echocardiographic follow-up / T. Yoshida [et all.] // Vet Med Sci. – 2023. – Vol. 9, № 5. – P. 1973-1979.
15. Sztechman, D. Transthoracic echocardiography: from guidelines for humans to cardiac ultrasound of the heart in rats / D. Sztechman, T. Żera, K. Czarzasta, M. Wojciechowska, E. Szczepańska-Sadowska, A. Cudnoch-Jędrzejewska // Physiol Meas. – 2020. – Vol. 41, № 10. – P. 10TR02.
16. Kasznicki, J. Heart failure in the diabetic population - pathophysiology, diagnosis and management / J. Kasznicki, J. Drzewoski // Arch Med Sci. – 2014. – Vol. 10, № 3. – P. 546-56.
17. Jeremic, J.N. Garlic Derived Diallyl Trisulfide in Experimental Metabolic Syndrome: Metabolic Effects and Cardioprotective Role / J.N. Jeremic [et all.] // Int J. Mol Sci. – 2020. – Vol. 21, № 23. – P. 9100.
18. Elhaieg, A. Effect of experimental periodontitis on cardiac functions: a comprehensive study using echocardiography, hemodynamic analysis, and histopathological evaluation in a rat model / A. Elhaieg [et all.] // Front Vet Sci. – 2023. – Vol. 10. – P. 1327484.
19. Isaeva, A. Characteristics of cytokine profile of oral fluid in patients with chronic simple marginal gingivitis / A. Isaeva [et all.] // Archiv EuroMedica. – 2021. – Vol. 11, № 3. – P. 75-79.
20. Фархутдинов, Р.Р. Свободнорадикальное окисление в норме и патологии / Р.Р. Фархутдинов, Ш.Н. Галимов, Э.Ф. Галимова // Практикующий врач сегодня. – 2010. – № 2. – С. 54-61.

REFERENCES

1. Jiménez-Sánchez, M.C., Cabanillas-Balsera, D., Areal-Quecuty, V., Velasco-Ortega, E., Martín-González, J., Segura-Egea, J.J. Cardiovascular diseases and apical periodontitis: association not always implies causality. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2020;25(5):e652-e659.
2. Sebring, D., Kvist, T., Lund, H., Jonasson, P., Lira-Junior, R., Norhammar, A., Rydén, L., Buhlin, K.; EndoReCo. Primary apical periodontitis correlates to elevated levels of interleukin-8 in a Swedish population: A report from the PAROKRANK study. Int Endod J. 2024;57(1):12-22.
3. Gaidai, O., Cao, Y., Loginov, S. Global Cardiovascular Diseases Death Rate Prediction. Curr Probl Cardiol. 2023;48(5):101622.
4. Theofilis, P., Sagris, M., Oikonomou, E., Antonopoulos, A.S., Siasos, G., Tsioufis, C., Tousoulis, D. Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. Biomedicines. 2021;9(7):781.
5. Ye, L., Cao, L., Song, W., Yang, C., Tang, Q., Yuan, Z. Interaction between apical periodontitis and systemic disease (Review). Int J Mol Med. 2023;52(1):60.
6. Averyanov, S.V., Isaeva, A.I., Galimov, Sh.N. [et al.]. Cytokine status, balance of pro- and antioxidant processes, state of the complement system and levels of immune peptides in the oral fluid in patients with gingivitis. Dental Forum. 2021;(2):2-12. (In Russ).
7. Sehirli, A.Ö., Aksoy, U., Kermeoglu, F., Kalender, A., Savtekin, G., Ozkayalar, H., Sayiner, S. Protective effect of alpha-lipoic acid against apical periodontitis-induced cardiac injury in rats. Eur J. Oral Sci. 2019;127(4):333-339.
8. An, G.K., Morse, D.E., Kunin, M., Goldberger, R.S., Psoter, W.J. Association of Radiographically Diagnosed Apical Periodontitis and Cardiovascular Disease: A Hospital Records-based Study. J. Endod. 2016;42(6):916-920.
9. Andras, N.L., Mohamed, F.F., Chu, E.Y., Foster, B.L. Between a rock and a hard place: Regulation of mineralization in the periodontium. Genesis. 2022;60(8-9):e23474.
10. Khalighinejad, N., Aminoshariae, M.R., Aminoshariae, A., Kulild, J.C., Mickel, A., Fouad, A.F. Association between Systemic Diseases and Apical Periodontitis. J. Endod. 2016;42(10):1427-1434.
11. Sztechman, D., Żera, T., Czarzasta, K., Wojciechowska, M., Szczepańska-Sadowska, E., Cudnoch-Jędrzejewska, A. Transthoracic echocardiography: from guidelines for humans to cardiac ultrasound of the heart in rats. Physiol Meas. 2020;41(10):10TR02.
12. Jeremic, J.N., Jakovljevic, V.L., Zivkovic, V.I., Srejovic, I.M., Bradic, J.V., Bolevich, S., Nikolic Turnic, T.R., Mitrovic, S.L., Jovicic, N.U., Tyagi, S.C., Jeremic, N.S. The cardioprotective effects of diallyl trisulfide on diabetic rats with ex vivo induced ischemia/reperfusion injury. Mol Cell Biochem. 2019;460(1-2):151-164.
13. Vijayakumar, S., Vaduganathan, M., Butler, J. Glucose-lowering therapies and heart failure in type 2 diabetes mellitus: mechanistic links, clinical data, and future directions. Circulation. 2018;137(10):1060-1073.
14. Yoshida, T., Uemura, A., Tanaka, R., Farag, A., Mandour, A.S., Hamabe, L., Matsumoto, K. Secondary right atrial thrombosis in three dogs: Antithrombotics therapy and echocardiographic follow-up. Vet Med Sci. 2023;9(5):1973-1979.
15. Sztechman, D., Żera, T., Czarzasta, K., Wojciechowska, M., Szczepańska-Sadowska, E., Cudnoch-Jędrzejewska, A. Transthoracic echocardiography: from guidelines for humans to cardiac ultrasound of the heart in rats. Physiol Meas. 2020;41(10):10TR02.
16. Kasznicki, J., Drzewoski, J. Heart failure in the diabetic population - pathophysiology, diagnosis and management. Arch Med Sci. 2014;10(3):546-556.
17. Jeremic, J.N., Jakovljevic, V.L., Zivkovic, V.I., Srejovic, I.M., Bradic, J.V., Milosavljevic, I.M., Mitrovic, S.L., Jovicic, N.U., Bolevich, S.B., Svistunov, A.A., Tyagi, S.C., Jeremic, N.S. Garlic Derived Diallyl Trisulfide in Experimental Metabolic Syndrome: Metabolic Effects and Cardioprotective Role. Int J. Mol Sci. 2020;21(23):9100.
18. Elhaieg, A., Farag, A., Elfadadny, A., Yokoi, A., Hendawy, H., Mandour, A.S., Tanaka, R. Effect of experimental periodontitis on cardiac functions: a comprehensive study using echocardiography, hemodynamic analysis, and histopathological evaluation in a rat model. Front Vet Sci. 2023;10:1327484.
19. Isaeva, A., Averyanov, S.V., Iskhakov, I.R., Galimov, Sh.N., Galimova, E.F., Kinyabaev, T. Characteristics of cytokine profile of oral fluid in patients with chronic simple marginal gingivitis. Archiv EuroMedica. 2021;11(3):75-79.
20. Farkhutdinov, R.R., Galimov, Sh.N., Galimova, E.F. Svobodnoradikal'noe okislenie v norme i patologii (*Free radical oxidation in normal and pathological conditions*). Praktikuyushchii vrach segodnya. 2010;(2):54-61. (In Russ).

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2025-20-6-47-49
УДК 616-089.843
© Коллектив авторов, 2025

О.Р. Шангина, Р.З. Кадыров, Р.Д. Гайнутдинова, Л.А. Булгакова

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАЗЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ТРАНСПЛАНТАТОВ ПРИ ДЕФЕКТАХ КОНЪЮНКТИВЫ

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

Резюме

Цель. Обосновать возможность применения аллотрансплантатов, смоделированных при помощи лазера, для закрытия дефектов конъюнктивы глазного яблока.

Материал и методы. 20 кроликам на созданный дефект конъюнктивы глаза накладывали и пришивали моделированный лазером соединительно-тканный трансплантат. Соединительно-тканные трансплантаты изготовили из фиброзной капсулы почки кроликов. Животных выводили из эксперимента на 7-,14-,30- и 180-е сутки. Затем из области трансплантации забирали ткани и изучали их гистологическими методами, предварительно зафиксировав их в 10% нейтральном формалине и залив в парафин.

Результаты. Гистологические исследования показали, что пересаженные трансплантаты стимулируют процессы регенерации тканей конъюнктивы глаза, что приводит к восстановлению дефекта глазного яблока.

Ключевые слова: лазерное моделирование, трансплантат, дефекты конъюнктивы, пластика конъюнктивы, регенерация.

O.R. Shangina, R.Z Kadyrov, R.D. Gainutdinova, L.A. Bulgakova

MORPHOLOGICAL RATIONALE FOR THE USE OF LASER MODELING OF TRANSPLANTS IN CONJUNCTIVAL DEFECTS

Abstract

Objective. To substantiate the possibility of using laser-modeled allografts to close conjunctival defects in the eyeball.

Material and methods. 20 rabbits had a laser-modeled connective tissue graft applied and sewn onto a conjunctival defect in the eye. Connective tissue grafts were made from a fibrous kidney capsule of rabbits. The animals were removed from the experiment on days 7, 14, 30, and 180. Then, tissues were taken from the transplantation area and examined by histological methods, having previously been fixed in 10% neutral formalin and poured into paraffin.

Results. Histological studies have shown that the transplanted grafts stimulate the regeneration of the conjunctival tissues of the eye, which leads to the restoration of the eyeball defect.

Keywords: laser modeling, graft, conjunctival defects, conjunctival plastic surgery, regeneration.

Введение

По данным ВОЗ от 2019 года в мире зарегистрировано более двух миллиардов людей с заболеваниями глаз различной этиологии, из которых 30-50% приходится на травматические повреждения органа зрения [2,8]. На сегодняшний день используются различные методы хирургического вмешательства при травмах глазного яблока [4]. Традиционно для замещения дефектов конъюнктивы глазного яблока применяются аутоткани (слизистая губы, конъюнктива) и амнион [3,8]. Одним из перспективных направлений является проведение операций с использованием биоматериалов для покрытия раневой поверхности [1,5,7]. Предложенные нами аллотрансплантаты для закрытия дефектов конъюнктивы моделируются лазером, что дает возможность изготовления трансплантатов необходимых форм и размеров, кроме того, данные аллотрансплантаты не вызывают выраженных реактивных изменений прилежащих тканей [6].

Цель исследования – обосновать возможность применения аллотрансплантатов, смоделированных при помощи лазера, для закрытия дефектов конъюнктивы глазного яблока.

Материал и методы

В эксперименте использовано 20 кроликов обоего пола (массой 1800-2000 г). Соблюдали основные требования, изложенные в «Правилах лабораторной практики» согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. №708. Этические принципы обращения с лабораторными животными соблюдались в соответствии с «European convention for the protection of vertebral animals used for experimental and other scientific purposes».

Соединительно-тканные трансплантаты изготовили из фиброзной капсулы почки кроликов. Трансплантаты вырезали на комплексе лазерного моделирования, включающего: CO_2-лазер (длина волны – 10,6 мкм, предельная мощность – 120 Вт), управляемую систему с высокоточным линейным движением лазерного луча и электронным устройством, предназначенным для записи движущегося изображения (VEC–535). Установка снабжена автономной системой водяного охлаждения и обдува места лазерного реза для предотвращения коагуляции ткани. На место сформированного дефекта конъюнктивы диаметром 10 мм укладывали моделированный лазером

трансплантат таких же размеров, фиксировали узловатыми швами. Животных выводили из эксперимента на 7-, 14-, 30- и 180-е сутки. Затем из области трансплантации забирали ткани для изучения их гистологическими методами, предварительно зафиксировав их в 10% нейтральном формалине, залив в парафин. Для изготовления срезов использовали ротационный микротом (LEICA, Germany), окрашивали срезы гематоксилином и эозином и по методу Ван Гизон. Фотографировали с применением светового микроскопа LSM 5 PASCAL (фирма «CARLZEISS», Germany).

Результаты и обсуждение

Исследование пересаженных трансплантатов с окружающими тканями конъюнктивы глаза показало, что на 7-е сутки после имплантации по периферии аллотрансплантата наблюдалась небольшая гомогенизация коллагеновых волокон вследствие их набухания, что привело к изменению и тинкториальных свойств ткани (рис. 1а). Со стороны неповрежденного эпителия на аллотрансплантат наползали клетки регенерирующего эпителия. Наползающий эпителий имел неоднородную структуру – местами он был однослойным, а в некоторых участках многослойным (рис. 1б). Новообразованная тонковолокнистая соединительная ткань постепенно заполняла отдельные промежутки между пучками волокон трансплантата, по краю которого от сосудов окружающей ткани конъюнктивы врастали новообразованные кровеносные сосуды.

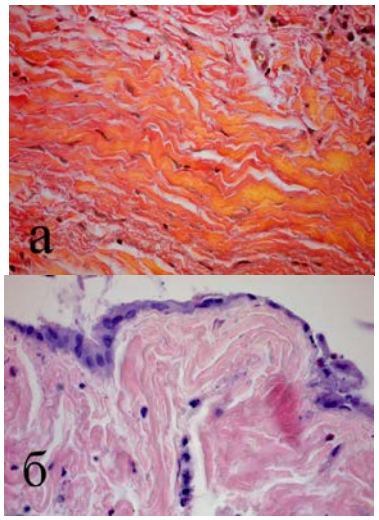


Рис. 1. Зона имплантации моделированного лазером трансплантата на 7-е сутки после его пересадки в дефект конъюнктивы глазного яблока кролика. а – изменение тинкториальных свойств коллагеновых волокон моделированного лазером трансплантата. Окраска по Ван–Гизону. Увел. ×200; б – распространение регенерирующего эпителия на поверхность трансплантата. Окраска гематоксилином и эозином, увел. ×200

На 14-е сутки тонкостенные сосуды определялись уже и между волокнами трансплантата (рис. 2а), а размеры площади замещенной части заметно увеличивались (рис. 2б). Основными клетками, инфильтрирующими трансплантат, были макрофаги с крупными ядрами и веретеновидной формы клетки фибробластического дифферона. В зоне имплантации отсутствовали признаки воспалительной реакции, инфильтрация зоны нейтрофильными, лейкоцитами или лимфоцитами, а также плазматическими клетками не наблюдалась.

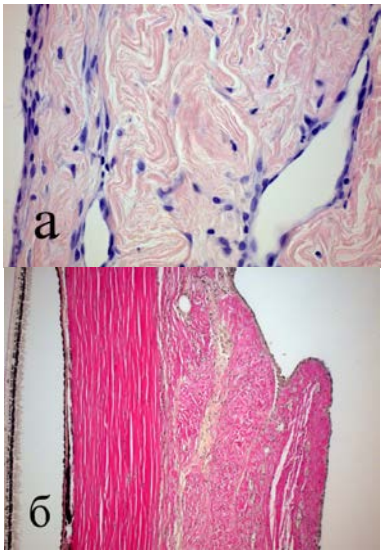


Рис. 2. Зона имплантации моделированного лазером трансплантата на 14-е сутки после его пересадки в дефект конъюнктивы глазного яблока кролика: а – врастание новообразованных капилляров по краю моделированного лазером трансплантата. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. ×200; б – структура замещающегося моделированного лазером аллотрансплантата. Окраска по Ван–Гизону. Увел. ×100

Мы наблюдали через месяц после операции на месте имплантации у кроликов полное замещение, моделированных лазером аллотрансплантатов и дифференциацию новообразованной соединительной ткани (рис. 3а). Без признаков воспаления имплантированный биоматериал резорбировался макрофагами, затем замещался зрелой соединительной тканью. При сравнении с обычной конъюнктивой новообразованная ткань характеризовалась более плотным расположением пучков коллагеновых волокон, но при этом она была пронизана большим количеством тонкостенных сосудов.

Через полгода после операции соединительно-тканный регенерат на месте замещенного трансплантата уменьшался по ширине. Под эпителиальным слоем коллагеновые волокна располагались несколько плотнее, чем со стороны эписклеры (рис. 3б). В конъюнктиве глаза экспериментальных животных васкуляризированная рыхлая соединительная ткань была покрыта многослойным плоским неороговевающим эпителием.

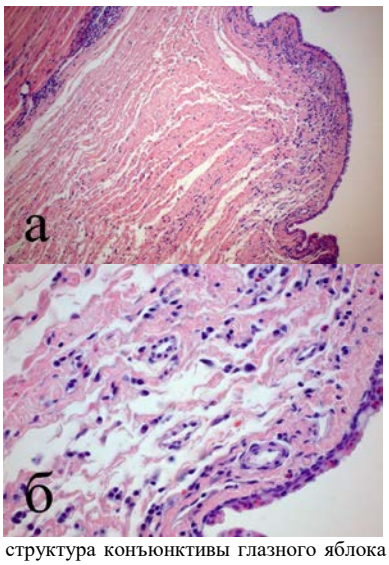


Рис. 3. а – структура конъюнктивы глазного яблока кролика в зоне имплантации моделированного лазером трансплантата на 30-е сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. ×100; б – структура конъюнктивы глазного яблока кролика в зоне имплантации моделированного лазером трансплантата на 180-е сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. ×200

Таким образом, на месте трансплантатов, смоделированных лазером и пересаженных в местах дефекта конъюнктивы глаза экспериментальных животных, через месяц обнаружен полноценный соединительно-тканный регенерат. Через 6 месяцев после имплантации структура регенерата полностью соответствовала окружающей ткани конъюнктивы. Установлено, что постепенная резорбция макрофагами пересаженных трансплантатов и стимулирование их продуктами деструкции биоматериала усиливают влияние клеток на формирующуюся ткань реципиента, что и приводит к полноценной регенерации тканей.

Заключение

Проведенные морфологические исследования показали, что для закрытия дефекта конъюнктивы глазного яблока лазерное излучение, применяемое при моделировании аллотрансплантатов, не оказывает какого-либо отрицательного воздействия на процессы замещения аллотрансплантата и формирования регенерата.

Сведения об авторах статьи:

Шангина Ольга Ратмировна – д.б.н., профессор, зав. лабораторией консервации тканей ВЦГПХ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450075 г. Уфа, ул. Рихарда Зорге, 67/1. E-mail: alloolga@mail.ru.

Кадыров Радик Завилович – д.м.н., зам. директора по лечебной работе ВЦГПХФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450075 г. Уфа, ул. Рихарда Зорге 67/1. Тел. (347) 2860027. E-mai: radkad@yandex. ru.

Гайнутдинова Раушания Дамировна – к.б.н., н. с. лаборатории консервации тканей ВЦГПХ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450075 г. Уфа, ул. Рихарда Зорге, 67/1. E-mail: rushanagai@mail.ru.

Булгакова Людмила Александровна – к.б.н., н. с. лаборатории консервации тканей ВЦГПХ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450075 г. Уфа, ул. Рихарда Зорге, 67/1. E-mail: mila.bulg@list.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галимова Л.Ф. Выбор техники операции «бандаж глазного яблока» при посттравматической субатрофии / Л.Ф. Галимова, Р.Т. Булатов // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 1. – С. 43-44.
2. Глазной травматизм в Российской Федерации / А.В. Петраевский, И.А. Гндоян, К.С. Тришкин, А.Р. Виноградов // Вестник офтальмологии. – 2018. – № 4. – С. 80-83.
3. О конъюнктивальной аутопластике лоскутом «на ножке» при глубоких язвах и микроперфорациях роговицы / В.Ф. Черныш, И.О. Гаврилюк, Н.Н. Харитонова, А.Н. Куликов // Современные технологии в офтальмологии. – 2023. № 4. – С. 180-186.
4. Открытая травма глаза на фоне коронавирусной инфекции /А.А. Измайлова, П.А. Лунтовская, М.Н. Пономарева [и др.] // XV Российский общенациональный офтальмологический форум. Сборник научных трудов научно-практической конференции с международным участием. – М., 2022. – С. 43-45.
5. Результаты трансплантации фрагментов эпителия слизистой губы на бесклеточную донорскую роговицу в эксперименте in vitro / Р.С. Исабеков, С.А. Борзенок, Б.Э. Малюгин [и др.] // Точка зрения. Восток – Запад. – 2025. – Т. 12, № 2. – С. 10-17.
6. Шангина О.Р. Взаимодействие лазерного излучения с биологическими тканями / О.Р. Шангина, Р.Д. Гайнутдинова // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 1. – С. 24-27.
7. Bo Ma. Evaluation of the clinical efficacy of secondary orbital implantation combined with lip mucous membrane grafting in correcting conjunctival sac stenosis: a retrospective study based on 5-year data / Bo Ma, Xin Zheng // International Ophthalmology. – 2025. – Vol. 45, № 1. – P. 147.
8. World report on vision. Geneva: World Health Organization; 2019. 180 p. ISBN: 978-92-4-151657-0.

REFERENCES

1. Galimova LF, Bulatov RT. The choice of surgical technique «eye ball bandage» in post-traumatic subatrophy. Practical medicine. 2019;17(1):43-4. (in Russ)
2. Petraevsky AV, Gndoyan IA, Trishkin KS, Vinogradov AR. Eye traumatism in the Russian Federation. Russian Annals of Ophthalmology. 2018;(4):80-3. (in Russ)
3. Chernysh VF, Gavrilyuk IO, Kharitonova NN, Kulikov AN. On conjunctival autoplasty with a «pedicle» flap in deep ulcers and micro perforations of the cornea. Modern technologies in ophthalmology. 2023;(4):180-6. (in Russ)
4. Izmailova AA, Luntovskaya PA, Ponomareva MN, [et al.] Otkritaya travma glaza na fone koronavirusnoi infektsii (Open eye injury against the background of coronavirus infection). XV Russian National Ophthalmological Forum. Collection of scientific papers of the scientific-practical conference with international participation. Moscow, 2022: 43-5. (in Russ)
5. Isabekov RS, Borzenok SA, Malyugin BE, [et al.] Results of transplantation of fragments of the lip mucosa epithelium onto an acelular donor cornea in an in vitro experiment. Point of View. East - West. 2025;12(2):10-7. (in Russ)
6. Shangina OR, Gainutdinova RD. Interaction of laser radiation with biological tissues. Practical medicine. 2019;17(1):24-7. (in Russ)
7. Ma B, Zheng X. Evaluation of the clinical efficacy of secondary orbital implantation combined with lip mucous membrane grafting in correcting conjunctival sac stenosis: a retrospective study based on 5-year data. International Ophthalmology. 2025;45(1):147. (in Engl)
8. World report on vision. Geneva: World Health Organization; 2019. 180 p. ISBN: 978-92-4-151657-0. (in Engl)

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2025-20-6-50-54
УДК 615.014.2; 615.453
© Н.Д. Дахма, Е.Т. Жилякова, М.Д. Дахма, 2025

Н.Д. Дахма[1], Е.Т. Жилякова[1], М.Д. Дахма[2]

ПРИГОТОВЛЕНИЕ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ НИФЕДИПИНА С ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ 4000

[1] ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород
[2] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», г. Москва

Резюме

Целью настоящего исследования явилось повышение растворимости и биодоступности нифедипина путём применения технологии твёрдых дисперсий (ТД) с использованием полиэтиленгликоля 4000 (ПЭГ 4000) в качестве носителя.

Материал и методы. В исследовании авторы использовали нифедипин, метанол, стандартные образцы нифедипина, дигидрофосфат калия, гептансульфонат натрия, ортофосфорную кислоту (85%), воду очищенную и полиэтиленгликоль 4000. Исследуемые ТД и физические смеси (ФС) нифедипина с ПЭГ 4000 были получены при массовых соотношениях 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:8. Для их исследования применяли ИК-спектроскопию с преобразованием Фурье (FT-IR), порошковую рентгенодифрактометрию (PXRD) и высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) для оценки растворимости.

Результаты. Максимальное повышение растворимости в ТД было достигнуто при соотношении 1:5 (2,66%) по сравнению с исходным веществом (0,24%) и ФС (0,55% при 1:7). FT-IR подтвердила отсутствие химических взаимодействий между нифедипином и полимером. PXRD показала снижение кристалличности, указывающее на аморфизацию.

Заключение. Применение ТД с ПЭГ 4000 значительно повышает растворимость нифедипина, что может улучшить его фармакокинетические характеристики и терапевтическую эффективность.

***Ключевые слова*:** нифедипин, твердые дисперсии, полиэтиленгликоль 4000 (ПЭГ 4000), растворимость, биодоступность.

N.J. Dahma, E.T. Zhilyakova, M.J. Dahma

PREPARATION OF NIFEDIPINE SOLID DISPERSIONS WITH POLYETHYLENE GLYCOL 4000

Abstract

Objective. To enhance the solubility and bioavailability of nifedipine by using solid dispersion (SD) technology with polyethyleneglycol 4000 (PEG 4000) as a carrier.

Material and methods. The study used nifedipine, methanol, nifedipine standard samples, potassium dihydrogen phosphate, sodium heptanesulfonate, phosphoric acid (85%), purified water and polyethyleneglycol 4000. The studied SD and physical mixtures (PM) of nifedipine with PEG 4000 were obtained at mass ratios from (1:3-1:4-1:5-1:6-1:8). For their characterization, Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR), powder X-ray diffractometry (PXRD) and high-performance liquid chromatography (HPLC) were used to assess solubility.

Results. The maximum increase in solubility in SD was achieved at a ratio of 1:5 (2.66%) compared to the starting material (0.24%) and PM (0.55% at 1:7). FT-IR confirmed the absence of chemical interactions between nifedipine and the polymer. PXRD showed a decrease in crystallinity indicating amorphization.

Conclusion. The use of SD with PEG 4000 significantly increases the solubility of nifedipine, which can improve its pharmacokinetic characteristics and therapeutic efficacy.

Keywords: nifedipine, solid dispersions, polyethylene glycol 4000 (PEG 4000), solubility, bioavailability.

Введение

Пероральный путь введения является доминирующим методом приема лекарственных препаратов, охватывая более 70% всех назначений [1]. Ключевым фактором, определяющим биофармацевтические характеристики пероральных лекарственных средств, выступает их растворимость в воде, поскольку она непосредственно влияет на кинетику растворения и последующую абсорбцию в желудочно-кишечном тракте [2]. Взаимосвязь между растворимостью, кинетикой растворения и биодоступностью подчеркивает актуальность разработки инновационных подходов, направленных на улучшение растворимости малорастворимых соединений. Оптимизация процесса растворения имеет критическое значение для обеспечения стабильного терапевтического эффекта и повышения терапевтического индекса [3].

Активные фармацевтические субстанции (АФС) с растворимостью менее 10 мг/мл в водных средах при pH от 1 до 7 и температуре 37 °C имеют низкую биодоступность. Согласно биофармацевтической классификационной системе (БКС), АФС класса II (например, глипизид, нифедипин, итраконазол, ацеклофенак и др.) обладают высокой мембранной проницаемостью, однако их недостаточная растворимость и медленная кинетика растворения существенно ограничивают их абсорбцию [4]. Несмотря на многочисленные попытки повышения растворимости таких соединений с использованием традиционных методов (микронизация, образование солей, применение поверхностно-активных веществ и др.), эта проблема остается актуальной. В связи с этим возрастает потребность в раз-

работке принципиально новых стратегий, среди которых особый интерес представляют твердые дисперсии (ТД), позволяющие создавать АФС с улучшенными характеристиками растворения [5].

Твердые дисперсии (ТД) представляет собой̆ систему, в которой гидрофобная АФС диспергирована в гидрофильном носителе, что способствует увеличению скорости растворения и улучшению всасывания лекарственного средства [6]. Механизм повышения растворимости при использовании ТД обусловлен рядом факторов, включая увеличение площади поверхности частиц, вызванное уменьшением их размера, молекулярную солюбилизацию в полимерной матрице, повышение смачиваемости и переход АФС в аморфное состояние, обладающее более высокой энергией и большей молекулярной подвижностью по сравнению с кристаллической формой [7]. Аморфные ТД демонстрируют превосходные способности к растворению благодаря своей̆ неравновесной природе, отсутствию дальнего структурного порядка и высокой свободной энергии, что в совокупности ускоряет процесс растворения и увеличивает его степень [8]. Исторически важной вехой в разработке технологии ТД стало исследование Sekiguchi и Obi (1961), в котором использовался метод плавления эвтектической смеси сульфатиазола и мочевины. Контролируемая разработка эвтектики, приводящая к образованию дисперсной системы, позволила оптимизировать растворимость и фармакокинетику АФС [9].

Одним из наиболее широко применяемых вспомогательных веществ для создания ТД является полиэтиленгликоль (ПЭГ) – полимер этиленоксида с варьирующейся молекулярной массой (от 200 до 300 000 г/моль). Физико-химические свойства ПЭГ зависят от его молекулярной массы: при значениях менее 600 г/моль он находится в жидком состоянии, а при массе свыше 8000 г/моль образует твердые структуры. Полукристаллическая природа ПЭГ, включающая как аморфные, так и кристаллические области, в сочетании с низкой температурой плавления (55-68 °C) и высокой растворимостью в воде делает его универсальным носителем для создания ТД, особенно – в отношении низкоплавких АФС [10]. В данном исследовании в качестве матрицы для ТД был выбран ПЭГ с молекулярной массой 4000 г/моль (ПЭГ 4000). Его высокая водорастворимость, хорошая физико-химическая стабильность и относительно низкая температура плавления (около 70 °C) делают его оптимальным выбором для применения метода плавления [11].

Настоящая работа направлена на разработку нового методологического подхода к повышению растворимости нифедипина. В частности, предложена стратегия создания ТД на основе ПЭГ 4000 как перспективного направления в оптимизации его растворимости. Полученные результаты открывают путь к разработке инновационных лекарственных форм нифедипина, основанных на технологии ТД, что может существенно повысить его терапевтическую эффективность.

Цель исследования – разработка технологической методики повышения растворимости нифедипина путем разработки физических систем (ФС) и ТД с ПЭГ 4000 с целью создания лекарственной формы с улучшенными свойствами.

Материал и методы

В исследовании использовались нифедипин, метанол, стандартные образцы нифедипина, дигидрофосфат калия, гептансульфонат натрия, ортофосфорная кислота (85%), вода очищенная и полиэтиленгликоль 4000.

*Получение физических систем (ФС)***.** Для получения ФС нифедипина с ПЭГ 4000 предварительно взвешенные компоненты тщательно смешивали в ступке с пестиком до достижения гомогенности. Были использованы массовые соотношения нифедипин : ПЭГ 4000, составляющие 1:1, 1:3, 1:5, 1:6 и 1:7, соответствующие образцам, обозначенным как ФС1, ФС3, ФС5, ФС6 и ФС7. Полученные ФС подвергали фракционированию путем просеивания через сито с размером ячеек 250 мкм (фирма -производитель Blau-Metall).

Приготовление твердых дисперсий (ТД) методом плавления. Заданные количества ПЭГ 4000 нагревали при непрерывном перемешивании на водяной бане, поддерживаемой при температуре 55 °C. К полученным расплавам, помещенным в стеклянные флаконы объемом 100 мл, экранированные алюминиевой фольгой, добавляли по 1 грамму порошка нифедипина для достижения целевых соотношений (1:1, 1:3, 1:5, 1:6, 1:7) нифедипин : ПЭГ 4000. Полученные смеси, обозначаемые как ТД1, ТД3, ТД5, ТД6 и ТД7 соответственно, перемешивали до полного растворения нифедипина и образования однородной дисперсии в полимерной матрице. Для быстрого отверждения расплавы подвергали криогенной закалке путем помещения контейнеров в ледяную баню на 15 минут. Образовавшиеся твердые агрегаты подвергали механическому диспергированию с использованием ступки,

после чего осуществляли фракционирование путем просеивания через сито с размером ячеек 250 мкм (Blau-Metall) до получения однородного порошка.

Исследование растворимости и кинетики растворения. Оценку растворимости нифедипина проводили методом создания условий насыщения. В колбу объемом 250 мл, содержащую 150 мл очищенной воды, добавляли 150 мг нифедипина, после чего осуществляли перемешивание на магнитной мешалке. Исследования кинетики растворения проводили путем отбора аликвот объемом 5 мл в моменты времени 5, 10, 20, 30, 40, 50 и 60 минут. Отобранный объем компенсировали добавлением равного количества очищенной воды. Перед количественным определением содержания нифедипина методом ВЭЖХ полученные образцы подвергали фильтрации с использованием нейлоновых шприцевых фильтров с размером пор 0,45 мкм (Minisart, Lab Unlimited). Количественный анализ методом ВЭЖХ проводили с использованием хроматографической системы Chrozen (Young ln Chromass), оснащенной модулями Agilent Technologies серии 1200. Детальные параметры хроматографического разделения представлены в табл. 1.

Таблица 1

Хроматографические условия

Параметры	Характеристика
Колонка	Agilent Hypersil ODS, 5 мкм, 4,6 мм × 250 мм
Элюент	Метанол–вода очищенная–фосфатный буфер (pH 3; 0,05 М)–гептансульфонат натрия 65:35:3:0,13 (об/об/об/мас)
Скорость потока	0,8 мл/мин
Температура колонки	25 °C
Детектор	УФ-фотодиод, 235 нм
Объем пробы	20 мкл

Рентгенофазовый анализ (PXRD). Физическое состояние лекарственного вещества, вспомогательных веществ и твердых дисперсий определялось методом рентгенофазового анализа с использованием дифрактометра STOE STADI P, оснащенного источником CuKα-излучения (40 кВ, 30 мА). Дифрактограммы регистрировались в интервале углов 2θ от 0° до 50° с шагом сканирования 0,02° и временем экспозиции 30 с на точку.

Инфракрасные спектры с преобразованием Фурье (FTIR) были получены с использованием спектрофотометра Thermo Nicolet AVATAR (LabX, Midland, Канада) в диапазоне волновых чисел 4000-400 $см^{-1}$ с разрешением 4 $см^{-1}$. Образцы нифедипина, твердых дисперсий (ТД) и физических смесей (ФС) были тщательно смешаны с бромидом калия (KBr) и спрессованы в таблетки для анализа. Полученные спектры FTIR были подвергнуты сравнительному анализу для выявления возможных межмолекулярных взаимодействий между нифедипином и эксципиентами.

Результаты и обсуждение

Результаты, полученные в ходе исследования растворимости нифедипина в ФС и ТД, продемонстрировали значительное улучшение растворимости по сравнению с исходным веществом (табл. 2). В частности, при применении состава ФС7 растворимость нифедипина увеличилась в 4 раза, а для ТД7 – в 10 раз. Эти изменения были оценены путём сравнения концентраций нифедипина в насыщенных растворах, стабилизированных после 60 минут растворения, что свидетельствует о высокой эффективности использования ФС и ТД для повышения биодоступности данного АФС.

Таблица 2

Растворимость нифедипина в различных составах ФС и ТД через 60 минут

Объект	Растворимость (мкг/мл)	Процент растворимости (%)
Нифедипин	2,4	0,24
ФС1	3,16	0,31
ФС3	4,36	0,44
ФС5	4,77	0,47
ФС6	5,10	0,51
ФС7	5,55	0,55
ТД1	9,90	1,00
ТД3	10,76	1,08
ТД5	26,60	2,66
ТД6	9,78	0,98
ТД7	17,5	1,75

Как показано в табл. 2, разработка составов ФС и ТД привела к улучшению растворимости нифедипина. Наибольшее повышение растворимости наблюдается в случае ТД5, где растворимость составила 2,66%, в то время как для ФС7 – 0,55%, для нифедипина данный показатель составляет всего 0,24%. Эти данные подтверждают, что повышение растворимости в ФС связано, вероятно, с улучшением смачиваемости нифедипина, что обусловлено снижением поверхностного натяжения благодаря гидрофильным свойствам ПЭГ 4000. Однако более высокое значение растворимости в ТД5 указывает на наличие дополнительных механизмов, таких как возможное изменение кристаллической формы нифедипина, что требует дальнейшей проверки с использованием методов PXRD. Таким образом, полученные результаты подчеркивают значимость использования ФС и ТД для повышения растворимости нифедипина, что может значительно улучшить его биодоступность.

Результаты инфракрасной спектроскопии (FTIR) продемонстрировали характерные спектры для нифедипина и ПЭГ 4000, которые включают основные пики, соответствующие валентным колебаниям химических связей в этих веществах. Эти данные приведены в табл. 3.

Анализ спектров ИК-спектроскопии показал отсутствие существенного взаимодействия между молекулами нифедипина и ПЭГ 4000. Спектры, полученные для нифедипина, ПЭГ 4000 и ТД5, представлены на рис. 1, что подтверждает отсутствие их взаимодействия в составе ТД.

Результаты рентгенофазового анализа (PXRD). Результаты рентгенофазового анализа, представленные на рис. 2, обеспечивают подтверждение физического состояния нифедипина, ПЭГ 4000 и ТД5.

Таблица 3

Пики спектра FTIR и соответствующие им растянутые связи

Характерные пики нифедипина	Растянутая связь
3331 cm^{-1}	(N-H) связь
3100 cm^{-1}	(=C-H) связь
2960 cm^{-1}	(C-H) связь
1679 cm^{-1}	(C=O) связь
1121cm^{-1}	(C-O) связь
Характерные пики ПЭГ 4000	Растянутая связь
3466$см^{-1}$	(O-H) связь
2914 cm^{-1}	(C-H) связь
1133cm^{-1}	(C-O) связь

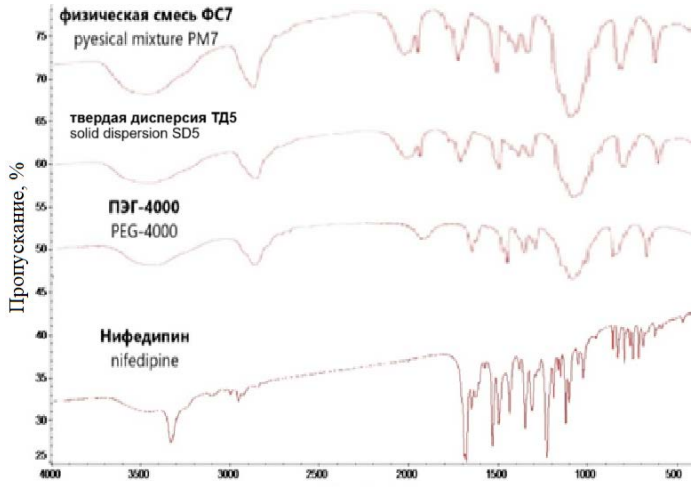


Рис. 1. ИК-фурье-спектры: нифедипина, ПЭГ 4000, физической смеси ФС7, твердой дисперсии ТД5

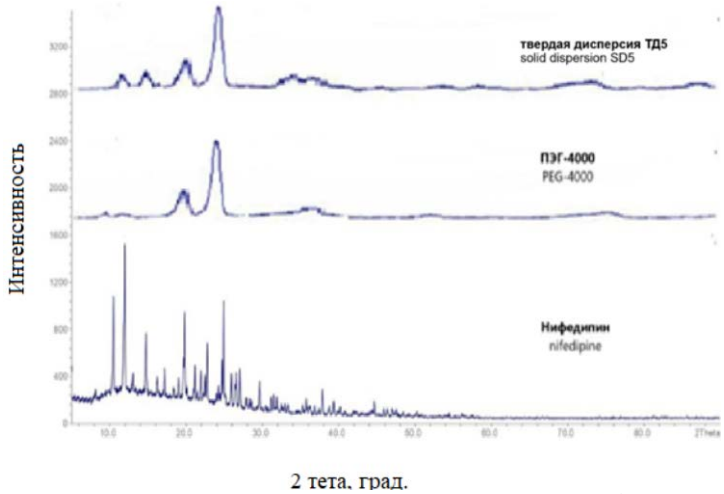


Рис. 2. Результаты исследования порошковой рентгеновской дифракции

Дифрактограммы, полученные с использованием PXRD (рис. 2), ясно демонстрируют выраженную кристалличность нифедипина, о чем свидетельствуют интенсивные пики при 8,5°, 10,6° и 11,9° 2θ. ПЭГ 4000 также проявил признаки кристалличности, что подтверждается яркими пиками на 19,36° и 23,72° 2θ. В свою очередь, дифрактограммы ТД 5 показывают ослабленные пики, характерные как для ПЭГ 4000, так и для нифедипина. Это наблюдение указывает на значительное уменьшение кристалличности нифедипина в составе ТД, что может свидетельствовать о разработке твердого раствора, в котором нифедипин существует в метастабильной аморфной фазе, диспергированной в полимерной матрице.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют о том, что ТД существенно улучшает раствори-

мость нифедипина по сравнению с ФС или исходным АФС. Для оценки физического состояния АФС в ТД использовался метод PXRD, результаты которого продемонстрировали снижение кристалличности нифедипина. Более того, отсутствие изменений в позициях пиков FTIR для ТД по сравнению с ФС указывает на отсутствие значительного взаимодействия между компонентами состава.

Таким образом, данное исследование подтверждает, что растворимость малорастворимого в воде нифедипина можно значительно улучшить, используя метод плавления для получения ТД с ПЭГ 4000. Однако для полной трансформации АФС в аморфное состояние и оценки его долгосрочной стабильности требуются дополнительные исследования.

Сведения об авторах статьи:

Дахма Нермин Джозеф – аспирант кафедры фармацевтических технологий. ФГАОУ НИУ БелГУ. Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. E-mail: narmeendahma@gmail.com.

Жилякова Елена Теодоровна – д. фарм. н, профессор, зав. кафедрой фармацевтической технологии ФГАОУ НИУ БелГУ. Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru.

Дахма Мишель Джозеф – аспирант кафедры терапевтической стоматологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1. E-mail: mishel.dakhma@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Particle Size Reduction Techniques of Pharmaceutical Compounds for the Enhancement of Their Dissolution Rate and Bioavailability / Kumar R., Thakur A.K., Chaudhari P. [et al.] // J. Pharm Innov. – 2022. – Vol. 17. – P. 333-352. – doi:10.1007/s12247-020-09530-5.
2. Pharmaceutical approaches for enhancing solubility and oral bioavailability of poorly soluble drugs / Nyamba I., Sombié C.B., Yabré M. [et al.] // Eur J. Pharm Biopharm. – 2024. – Vol. 204. – doi: 10.1016/j.e jpb.2024.1 14513.
3. Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics / Bhalani D.V., Nutan B., Kumar A. [et al.] // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10. – № 9. – doi: 10.3390/biomedicines10092055.
4. Formulation and Evaluation of Solid dispersion for Dissolution Enhancement of Nifedipine.World Journal of Pharmaceutical Sciences / Kataria MK., Bhandari A // World Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2014. – Vol. 2. – № 3 – P. 224–236.
5. Exploration of Solubilization Strategies: Enhancing Bioavailability for Low Solubility Drugs / Sahu G.K., Gupta C. // International Journal of Newgen Research in Pharmacy & Healthcare. – 2023. – Vol. 1. – № 2 – P. 96–115. –doi: https://doi.org/10.61554/ijnrph.v1i2.2023.50.
6. Advancement in Solubilization Approaches: A Step towards Bioavailability Enhancement of Poorly Soluble Drugs / Kumari L., Choudhari Y., Patel P. [et al.] // Life. – 2023. – Vol. 13. – № 5. – doi: 10.3390/life13051099.
7. Enhancement of dissolution of Prosopis africana stem bark extract bysolid dispersion technique / Olayemi O., Abdullahi R // Istanbul Journal of Pharmacy. – 2023. – Vol. 53. – № 2. – P. 229–238. – doi: https://doi.org/10.26650/IstanbulJPharm.2023.1166404.
8. Amorphous solid dispersions: An update for preparation, characterization, mechanism on bioavailability, stability, regulatory considerations and marketed products / Pandi P., Bulusu R., Kommineni N. [et al.] // Int J. Pharm. – 2020. – Vol. 586. – doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119560.
9. Enhancement Of Solubility Dissolution Rate Of Atovaquone By Solid Dispersion Technique / Ananya B., Sudharani Ch., Sravani N. [et al.] // International Journal of Pharmaceuticals and Health care Research (IJPHR). – 2024. – Vol. 12. – № 2. – P. 96–106. – doi:10.61096/ijphr.v12.iss2.2024.96-106.
10. Overview of Extensively Employed Polymeric Carriers in Solid Dispersion Technology / Nair A.R., Lakshman Y.D., Anand V.SK. [et al.] // AAPS PharmSciTech. – 2020. – Vol. 21. – № (8):309. – doi: 10.1208/s12249-020-01849-z.
11. Solid dispersions of quercetin-PEG matrices: Miscibility prediction, preparation and characterization / Van Hecke E., Benali M. // Food Bioscience.– 2022. – Vol. 49. – doi: 10.1016/j.fbio.2022.101868.

REFERENCES

1. Kumar R., Thakur A.K., Chaudhari P. [et al.]. Particle Size Reduction Techniques of Pharmaceutical Compounds for the Enhancement of Their Dissolution Rate and Bioavailability // J Pharm Innov. 2022; 17:333–352. (in Engl) doi:10.1007/s12247-020-09530-5.
2. Nyamba I., Sombié C.B., Yabré M. [et al.]. Pharmaceutical approaches for enhancing solubility and oral bioavailability of poorly soluble drugs // Eur J Pharm Biopharm. 2024; 204:114513. (in Engl) doi: 10.1016/j.e jpb.2024.1 14513.
3. Bhalani D.V., Nutan B., Kumar A. [et al.]. Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics // Biomedicines. 2022; 10(9):2055. (in Engl) doi: 10.3390/biomedicines10092055.
4. Kataria M.K., Bhandari A. Formulation and Evaluation of Solid dispersion for Dissolution Enhancement of Nifedipine // World Journal of Pharmaceutical Sciences. 2014;2(3):224–236. (in Engl).
5. Sahu G.K., Gupta C. Exploration of Solubilization Strategies: Enhancing Bioavailability for Low Solubility Drugs // International Journal of Newgen Research in Pharmacy & Healthcare. 2023;1(2):96–115. (in Engl) doi: https://doi.org/10.61554/ijnrph.v1i2.2023.50.
6. Kumari L., Choudhari Y., Patel P. [et al.]. Advancement in Solubilization Approaches: A Step towards Bioavailability Enhancement of Poorly Soluble Drugs. Life. 2023;13(5). (in Engl) doi: 10.3390/life13051099.
7. Olayemi O., Abdullahi R. Enhancement of dissolution of Prosopis africana stem bark extract bysolid dispersion technique // Istanbul Journal of Pharmacy. 2023; 53(2):229-238. (in Engl) doi: https://doi.org/10.26650/IstanbulJPharm.2023.1166404.
8. Pandi P., Bulusu R., Kommineni N. [et al.]. Amorphous solid dispersions: An update for preparation, characterization, mechanism on bioavailability, stability, regulatory considerations and marketed products // Int J Pharm. 2020;586. (in Engl) doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119560.
9. Ananya B., Sudharani Ch., Sravani N. [et al.]. Enhancement Of Solubility Dissolution Rate Of Atovaquone // Solid Dispersion Technique. International Journal of Pharmaceuticals and Health care Research (IJPHR). 2024; 12(2):96–106. (in Engl) doi:10.61096/ijphr.v12.iss2.2024.96-106´.
10. Nair A.R., Lakshman Y.D., Anand V.SK. [et al.]. Overview of Extensively Employed Polymeric Carriers in Solid Dispersion Technology // AAPS PharmSciTech. 2020; 21(8):309. (in Engl) doi: 10.1208/s12249-020-01849-z.
11. Van Hecke E., Benali M. Solid dispersions of quercetin-PEG matrices: Miscibility prediction, preparation and characterization // Food Bioscience. 2022; 49. (in Engl) doi: 10.1016/j.fbio.2022.101868.

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2025-20-6-55-63
УДК 666.3-187
© Коллектив авторов, 2025

А.Р. Билялов, С.Г. Карчевский, А.А. Тихонов,
М.Ф. Галаутдинов, К.В. Данилко, И.Ш. Ахатов, Н.В. Лопатина,
Р.В. Плотницкий, А.В. Михайлова, А.Д. Полупанова, Н.И. Хайруллин

ФОТОПОЛИМЕРИЗУЕМЫЕ СУСПЕНЗИИ ГИДРОКСИАПАТИТА ДЛЯ 3D-ПЕЧАТИ: ВЛИЯНИЕ РЕЖИМОВ ПЕЧАТИ И ТЕРМООБРАБОТКИ НА МИКРОСТРУКТУРУ И ПЛОТНОСТЬ КЕРАМИЧЕСКИХ ИМПЛАНТОВ

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

Резюме

Разработанные фотополимеризуемые суспензии гидроксиапатита для DLP-печати позволяют получать персонализированные керамические импланты с контролируемой пористостью и микроструктурой, что критично для их биомеханической и остеоинтеграционной пригодности в медицине.

Цель. Оптимизировать режимы экспозиции при DLP-печати и последующей термообработки (дебиндинг, спекание) гидроксиапатитной керамики для достижения заданной плотности и однородной микроструктуры имплантов.

Материал и методы. Использовали суспензию на основе гидроксиапатита собственного синтеза (60 об.% твёрдой фазы) в акрилатной матрице, проводили DLP-печать образцов при экспозиции 1-4 секунды, ступенчатый дебиндинг до 1000 °C, спекание при 1200-1350 °C и оценку геометрии, плотности и микроструктуры методом сканирующей электронной микроскопии.

Результаты. Установлено немонотонное влияние времени экспозиции на потери массы и плотность после дебиндинга, при этом оптимальная экспозиция 2 секунды обеспечивает максимальную плотность «коричневых» тел. Спекание при 1200-1350 °C приводит к переходу от рыхлой порошковой структуры к плотной микроструктуре с развитой сетью межзеренных контактов, при 1350 °C достигается максимальное уплотнение при риске термических трещин.

Ключевые слова: 3D-печать, керамика, импланты, DLP, гидроксиапатит, сканирующая электронная микроскопия, дебиндинг, спекание.

A.R. Bilyalov, S.G. Karchevsky, A.A. Tikhonov,
M.F. Galaudtinov, K.V. Danilko, I.Sh. Akhatov, N.V. Lopatina,
R.V. Plotnitsky, A.V. Mikhailova, A.D. Polupanova, N.I. Khairullin

PHOTOPOLYMERIZABLE HYDROXYAPATITE SUSPENSIONS FOR 3D PRINTING: EFFECT OF PRINTING REGIMES AND THERMAL PROCESSING ON THE MICROSTRUCTURE AND DENSITY OF CERAMIC IMPLANTS

Absract

The development of photopolymerizable hydroxyapatite suspensions for DLP printing enables the fabrication of patient-specific ceramic implants with controlled porosity and microstructure, which is critical for their biomechanical performance and osteointegration in medical applications.

Aim. To optimize the exposure regimes in DLP printing and subsequent thermal treatment (debinding, sintering) of hydroxyapatite ceramics in order to achieve the target density and a homogeneous microstructure of the implants.

Material and methods. A suspension based on in-house synthesized hydroxyapatite (60 vol% solid loading) in an acrylate matrix was used; samples were produced by DLP printing with exposure times of 1-4 s, followed by stepwise debinding up to 1000 °C, sintering at 1200–1350 °C, and evaluation of geometry, density and microstructure using scanning electron microscopy.

Results. A non-monotonic effect of exposure time on mass loss and post-debinding density was revealed, with an optimal exposure of 2 s providing the highest density of brown bodies. Sintering at 1200-1350 °C resulted in a transition from a loose powder-like structure to a dense microstructure with a developed network of intergranular contacts, while sintering at 1350 °C provided maximum densification at the cost of an increased risk of thermally induced cracks.

Keywords: 3D-printing, ceramics, implants, DLP, hydroxyapatite, scanning electron microscopy, debinding, sintering.

Введение

Печать керамики методом цифровой обработки светом (Digital Light Processing, DLP) из гидроксиапатита (ГА), оксида циркония (ZrO_2) и оксида алюминия (Al_2O_3) приобретает высокую актуальность в медицине благодаря возможности создания персонализированных имплантатов со сложной пористой архитектурой для костной регенерации, зубных протезов и ортопедических конструкций, обеспечивая биосовместимость, высокую относительную плотность (более 98% от теоретической) и точность до микрон. ГА скаффолды, напечатанные DLP, демонстрируют остеокондуктивность и контролируемую деградацию для тканевой инженерии кости, ZrO_2 – механическую прочность (предел прочности на изгиб >800 МПа) и фазовую стабильность для абатментов и коронок, а легированные TiO_2 композиты на основе Al_2O_3 – повышенную износостойкость и низкую пористость для биокерамических имплантатов. Недавние обзоры отмечают рост применения DLP в стоматологии и ортопедии за счет скорости печати и разрешения (до 50 мкм слоя), превосходящих другие аддитивные технологии [1-7].

Традиционные методы (литье, фрезеровка, прессование) ограничены высокой матери-

алоемкостью, невозможностью воспроизведения сложных внутренних структур (решётчатые конструкции с заданной пористостью, градиентная пористость), длительностью и низкой персонализацией, что критично для индивидуальных имплантатов, учитывающих анатомию пациента. Фрезеровка керамических имплантов на основе ZrO_2/ Al_2O_3 приводит к неточностям в тонких деталях (>100 мкм), трещинам от термических напряжений и повышенному износу инструментов, в то время как DLP минимизирует дефекты за счет послойной полимеризации суспензий с высокой загрузкой (40-60 об.%). Эти ограничения стимулируют переход к DLP для снижения затрат и повышения биомеханической совместимости в клинических приложениях [1-3].

Суспензии для DLP-печати керамики должны обеспечивать высокую загрузку твердой фазы (40-60 об.%) для достижения плотности >95% после спекания, при этом демонстрируя псевдопластичное поведение (вязкость <10 Па·с при сдвиге 10-100 $с^{-1}$ и >10^3 Па·с в покое) для стабильности и равномерной полимеризации. Реология суспензии оптимизируется диспергаторами (0,5-3 мас.%) и ультразвуковой обработкой, минимизируя агломерацию частиц <1 мкм, в то время как фотоотверждение требует прозрачности (>80% пропускания при 405 нм) и глубины проникновения >100 мкм для точности слоев 25-100 мкм. Эти параметры критически влияют на разрешение печати и отсутствие дефектов в зеленых телах (green body – это промежуточное изделие в производстве керамики, полученное после 3D-печати суспензий, но до этапов дебиндинга и спекания) [4-7].

Термическое удаление связующего (дебиндинг) часто приводит к растрескиванию зеленого тела из-за газовыделения (CO, CO_2, H_2O) при его пиролизе (150-500°C), в результате формируются поры диаметром 10-50 мкм, особенно при скоростях нагрева >2°C/мин, и деламинация от градиентов напряжений. Спекание вызывает анизотропную усадку (20-25% в Z-направлении против 15% в XY), что приводит к дефектам (трещины, коробление) и остаточной пористости 5-15% при температурах 1200-1600°C, усугубляемым высокой загрузкой суспензии. Оптимизация ступенчатых профилей снижает эти риски до <2% дефектов [7-12].

Несмотря на сложности дебиндинга и спекания, приводящие к таким дефектам микроструктуры, как растрескивание, поры и неоднородная усадка, их эффективное минимизирование требует детальной верификации качества на микроскопическом уровне. Именно здесь ключевую роль играет сканирующая электронная микроскопия (СЭМ), позволяющая визуализировать и количественно оценить микроструктуру DLP-изделий с разрешением <10 нм после полировки и напыления. СЭМ выявляет межслоевые границы, размер зерен (1-10 мкм), пористость (<5%) и механизмы разрушения, коррелируя их с плотностью и прочностью, что подтверждает оптимизацию процессов и отсутствие остаточных дефектов в гидроксиапатитной (ГА), ZrO_2 и Al_2O_3-керамике. Анализ фрактографии выявляет механизмы разрушения (интрагранулярное или межгранулярное), подтверждая эффективность дебиндинга/спекания, как в ZrO_2-керамике (отсутствие микротрещин при плотности 99 % от теоретически возможной) и Al_2O_3-керамике. СЭМ остается золотым стандартом для валидации DLP-керамики [7, 10, 12-13].

Целью данного исследования был выбор оптимальных режимов термообработки с комплексной оценкой качества образцов, что позволит улучшить качество и функциональность керамических биоматериалов для медицины, и расширить возможности аддитивного производства в этой области.

Материал и методы

В качестве минерального наполнителя фотополимерной суспензии использован гидроксиапатит (ГА) собственного синтеза, обеспечивающий биологическую совместимость, остеокондуктивность и схожесть по составу с минеральной фазой человеческой кости. Синтез проводили двумя методами – соосаждением и гидротермальным – из прекурсоров нитрат кальция ($Ca(NO_3)_2$) и гидрофосфат аммония ($(NH_4)_2HPO_4$) в щелочных условиях.

Фазовый состав, размер частиц (D10–D90), морфологию и кристалличность определяли методами СЭМ и лазерной дифракции. Полученные порошки просеивали через сито 40 мкм и дегидратировали в вакуумном шкафу (80°C, 12-16 ч) перед использованием.

Приготовление фотополимерной суспензии. Работы проводили при желтом освещении (>590 нм) для предотвращения преждевременной полимеризации. Все реагенты проверяли на качество (визуально, срок годности). Загрузка ГА составила ~60 об.%. Смешивали акрилатные мономеры: PEGDA400-500 (25%), поли-(пропиленгликоль) диакрилат (5%), 4-гидроксибутил акрилат (5%), триметилолпропан триакрилат (5%). Добавляли фотоинициатор – дифенил(2,4,6-триметилбензоил) фосфиноксид и соинициатор – 2-гидрокси-2-

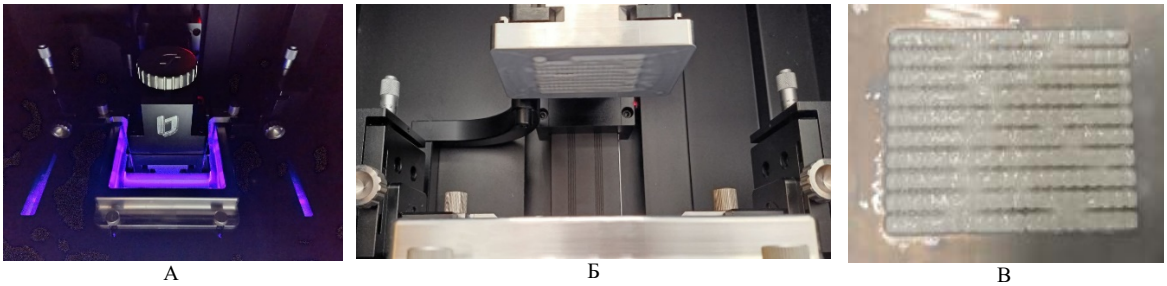
метилпропионфенон (3:1). Вводили дегидратированный ГА порциями (1-2 г) на стержневой мешалке, перемешивали 1 ч. Дегазацию проводили в вакууме (20-50 мбар, 15-25 мин) с встряхиванием. Финальное перемешивание выполняли в темноте 60 минут. Затем фасовали суспензии в темные флаконы и хранили при 4-8°С (не более 7 суток) в темном сухом месте. Перед печатью длительно встряхивали и перемешивали в течение 20 минут. Непосредственно перед печатью проводили фильтрацию суспензии через фильтр с размером ячеек 120 микрон в темном помещении или при освещении желтым светом. Перемешанную суспензию помещали в полость приёмника ракеля, из которого шла подача материала в процессе печати.

3D-печать по технологии цифровой обработки светом DLP выполняли на принтере AM-Tech C-100 (Россия). Мощность УФ-излучения устанавливалась на уровне 40 мВт/см², толщина слоя – 50 мкм, скорость перемещения ракеля – 40 мм/с (рис. 1).

Изменение положения ракеля происходило после печати каждого слоя. Стол поднимался на максимальную высоту, ракель совершал перемещение, нанося новый слоя материала. Стол снова опускался, происходила засветка нового слоя.

Для проведения исследований были напечатаны следующие опытные образцы: прямоугольные параллелепипеды размером 1×2×3 мм и цилиндры диаметром 4 мм и высотой 2 мм.

Сразу после печати образцов у принтера откручивали фиксирующие элементы, снимали стол. Переносили в зону очистки внутри вытяжного шкафа с раковиной. Излишки неполимеризованных мономеров с краёв печатного стола механически удаляли силиконовой лопаткой. С образцов излишки суспензии снимали механически нейлоновой кистью. Далее лезвием отделяли образцы с поверхности стола. Полученные образцы переносили в емкость-сетку из нержавеющей стали и помещали в ультразвуковую ванную ВУ-09-Я-ФП-01 (ООО «Ферропласт Медикал», Россия) с изопропиловым спиртом (98%) на 5 минут. Далее образцы высушивали при комнатной температуре.



А Б В

Рис. 1. Процесс керамической печати (А) и размещение образцов на поверхности стола 3D-принтера (Б, В)

Были изготовлены три серии образцов. В первой серии длительность засветки каждого слоя составляла 1 секунду, при мощности УФ-излучения 40 мВт/см^2. Во второй серии длительность засветки составила 2 секунды, а в третьей – 4 секунды. Более длительная полимеризация позволила снизить количество неполимеризованных мономеров.

В процессе всего экспериментального цикла осуществлялось осушение воздуха в лаборатории промышленным осушителем Par-Tuman EAL PT-90 Д (Россия) с воздухообменом 750 м^3/ч.

Измерения геометрических параметров всех отпечатанных образцов до и после удаления связующего производились при помощи цифрового штангенциркуля TUNDRA (Россия) с погрешностью±0,02 мм. Измерения размеров по осям X, Y и Z проводилось трижды для каждой из осей. После получения трёх измерений для каждого из размеров были рассчитаны средние значения (Xср., Yср., Zср.).

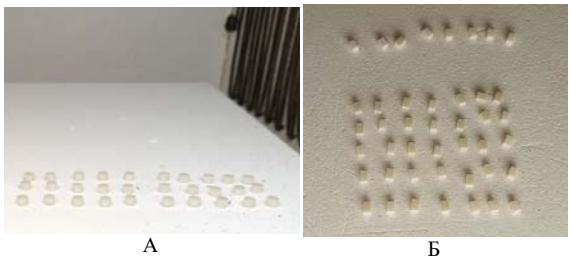
Вес образцов определяли на лабораторных весах DA-125DC Demcom (Италия) с дискретностью 0,01/0,1 мг и наименьшим пределом взвешивания 0,001 г.

Полученные данные на этом этапе позволили рассчитать объём каждого из образцов в мм^3. После чего были произведены взвешивание образцов и расчёт плотности по стандартной формуле $\rho = m/V$, где ρ – плотность вещества, m – масса образца и V – его объём.

На следующем этапе были проведены дебиндинг всех трёх серий печати и повторное измерение параметров в формате, указанном выше. Полученные данные образцов до и после выжигания сравнивались между собой по каждому из параметров (размеры по осям X, Y, Z; объем модели, её вес и рассчитанная по формуле плотность структуры).

Термическая обработка образцов. Дебиндинг проводили в электрической камерной печи сопротивления ИТМ.300×380×300.1100 с максимальным нагревом до 1100°С (рис. 2).

Спекание образцов выполнено в электрической камерной печи сопротивления ИТМ 230х230х250.1700. с максимальным нагревом до 1700°С. Удаление связующего элемента и спекание образцов осуществляли в атмосфере воздуха.



А Б

Рис. 2. Образцы цилиндрической формы (А) и параллелепипеды (Б) после процедуры удаления связующего элемента

Термическое удаление связующего элемента осуществляли при максимальной температуре до 1000°С не более 2 часов. Процесс был ступенчатый:

ступень 1: подготовительный нагрев с 25°С до 220°С, 1000 минут (16,5 часа) с шагом 0,14°С в минуту для испарения растворителей и летучих компонентов без вспучивания;

ступень 2: выдержка при 220°С 60 минут для пиролиза органических веществ (основной выход газов CO, H_2O);

ступень 3: нагрев до 360°С с шагом 0,14°С в минуту, 1000 минут (16,5 часа);

ступень 4: выдержка при 360°С 60 минут;

ступень 5: нагрев до 500°С с шагом 0,14°С в минуту, 1000 минут (16,5 часа);

ступень 6: выдержка при 500°С 60 минут – полное удаление остатков органических компонентов.

Режимы спекания. Спекание образцов после DLP-печати должно сочетать медленный нагрев через область разложения полимера (200-600°С) и достаточное время выдержки при 1200°С или 1300°С для формирования шейки (neck – это узкое соединение, которое образуется на ранней стадии процесса спекания между соседними частицами порошка в зеленом теле при нагреве ниже температуры плавления) и уплотнения. На первом этапе происходил нагрев до плато 220 °С (удаление летучих компонентов и воды). Образцы размещали в холодной печи, проводили нагрев от комнатной температуры до 220 °С со скоростью 1-2 °С/мин. Выдерживали при 220 °С (плато) в течение 1 часа для снижения риска формирования трещин при быстром газовыделении на последующих стадиях. На втором этапе проводился подъем до температуры спекания 1200°С (1300°С). Сначала нагревали от 350-400 до 800 °С со скоростью 2 °С/мин для удаления остаточного углерода и начала поверхностной диффузии. Дальнейший нагрев происходил от 800 до 1200 °С (1300 °С) со скоростью 3-5 °С/мин. При этой температуре происходят формирование контактов между частицами, рост шеек, начало интенсивного уплотнения. Экспозиция на данной температуре составляла до 3 часов, в это время развивались диффузионные процессы, происходили уменьшение пористости, рост плотности. Охлаждение от 1200 до 800 °С выполняли со скоростью 3-5 °С/мин. Далее – от 800 °С до комнатной температуры со скоростью 2-3 °С/мин. Медленное прохождение через область фазовых переходов снижает риск растрескивания.

Сканирующая электронная микроскопия. Исследование микроструктуры и морфологических особенностей образцов после этапов дебиндинга и спекания проводилось с использованием сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). Данный подход обеспечивает визуализацию дефектов термической обработки в масштабах от нанометров до микрометров, определяющих эксплуатационные характеристики материала. СЭМ дополнительно позволяет количественно охарактеризовать поверхность: выявить неоднородности, микропоры, трещины и шероховатость, что критично для контроля качества аддитивного производства.

Подготовка образцов к исследованию включала нанесение проводящего покрытия золотом на магнетронной напылительной системе DSR1 (Nanostructured Coatings Co., Иран). Препараты фиксировали на алюминиевых держателях диаметром 1 см с помощью углеродной ленты. Толщину золотого слоя (20-30 Å) формировали в автоматизированном цикле напыления.

Микроскопическое обследование осуществляли на приборе KYKY-EM6900LV (KYKY Technology Co., Ltd., Китай) в режиме высокого вакуума при ускоряющем напряжении 11-13 кВ и рабочем расстоянии 10-14 мм. Регистрацию сигналов вели детектором вторичных электронов (SE-режим).

Результаты

Параметры образцов, представленные на рис. 3, иллюстрируют выраженную зависимость как потери массы, так и итоговой плотности образцов после дебиндинга от времени экспозиции при DLP-печати керамики. В серии с экспозицией в 1 секунду относительная потеря массы составляет около 36,7%, при увеличении времени засветки до 2 секунд она возрастает примерно до 39%, а при даль-

нейшем увеличении экспозиции до 4 секунд снижается до ~37,4%.

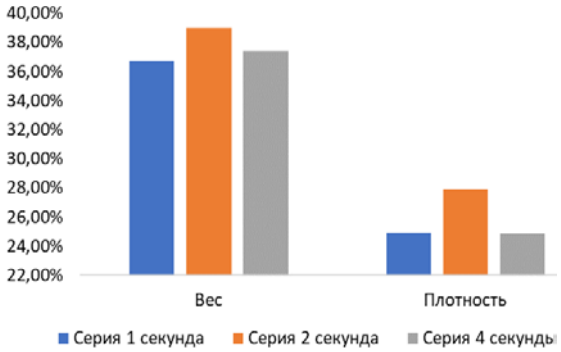


Рис. 3. Зависимость веса и плотности образцов после этапа удаления связующего в зависимости от времени экспозиции

Такое немонотонное поведение позволяет предположить, что при переходе от краткой к средней экспозиции возрастают степень полимеризации и, соответственно, доля органической фазы, удаляемой при дебиндинге. При ещё более длительной засветке часть полимерной сетки становится трудно удаляемой и может частично сохраняться в структуре, что приводит к небольшому уменьшению суммарных массовых потерь.

Картина изменения плотности носит несколько иной характер, например, при экспозиции 1с относительная плотность составляет около 24,7%, при 2 с – увеличивается до ~27,8%, а при 4 с – вновь падает до уровня порядка 24,7%. Представленные данные указывают на существование оптимального интервала времени засветки, при котором баланс между степенью отверждения, внутренними напряжениями и газовыделением при дебиндинге оказывается наиболее благоприятным для сохранения целостности каркаса. При недоэкспозиции (1 секунда) сетевая структура полимера недостаточно развитая: зелёное тело обладает пониженной механической прочностью, и при удалении связующего часть каналов схлопывается, что приводит к снижению плотности по сравнению с теоретически возможной. При увеличении времени до 2 секунд формируется более жёсткий и равномерно сшитый каркас, способный удерживать частички керамики при выгорании органики, в результате чего относительная плотность выросших «коричневых» тел достигает максимума на рассматриваемом интервале.

Однако при дальнейшем увеличении экспозиции до 4 секунд эффект становится противоположным: избыточная полимеризация вызывает рост внутренних напряжений, локальное переотверждение и возможную неоднородность структуры по сечению слоя. На стадии дебиндинга такая структура хуже компенсирует объёмные изменения при разложении органических компонентов, что может сопровождаться формированием микротрещин и дополнительных пор. Макроскопически это проявляется в снижении измеренной плотности до значений, близких к исходной серии с экспозицией в 1 секунду, несмотря на более высокие массовые потери. Таким образом, сопоставление кривых «вес – экспозиция» и «плотность –экспозиция» демонстрирует классическую ситуацию, при которой максимум уплотнения системы достигается при промежуточной дозе засветки: слишком низкая доза не обеспечивает достаточного связывания частиц, а слишком высокая приводит к ухудшению структуры при термообработке.

С практической точки зрения полученные данные подчёркивают необходимость подбора режима экспозиции не только по критериям геометрической точности и глубины полимеризации, но и с учётом последующей термообработки. Если ориентироваться исключительно на увеличение массы зелёных образцов или на рост степени отверждения, можно легко выйти в область переэкспонирования, где кажущаяся «прочность» зелёного тела оборачивается потерей плотности после дебиндинга. В контексте медицинской керамики, для которой критичны как механические свойства, так и контролируемая пористость, оптимальная экспозиция, аналогичная режиму 2 секунд в приведённой серии, должна рассматриваться как базовая точка для дальнейшей тонкой настройки профиля нагрева и состава суспензии.

На СЭМ-изображениях керамических образцов гидроксиапатита, полученных методом DLP-печати и спечённых при 1350 °C, фиксируется в целом плотная, но локально неоднородная микроструктура с выраженными следами высокотемпературного уплотнения. При увеличении ×5000 (рис. 4 Б,Г) просматриваются сглаженные контуры отдельных зёрен и развитые контакты между ними, что указывает на завершённую стадию формирования шеек и интенсивную диффузионную переработку частиц при данной температуре спекания. Одновременно в той же области видны вытянутые межзёренные полости и узкие субмикронные трещины, ориентированные по направлению максимальных термических напряжений, что свидетельствует о частичном перегреве или несоответствии кинетики усадки и снятия внутренних напряжений.

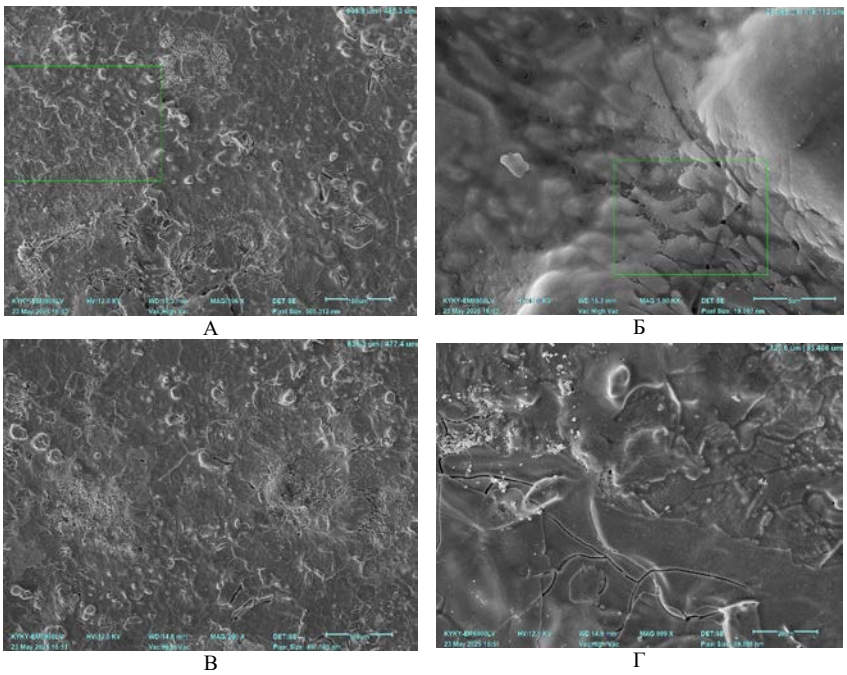


Рис. 4. Сканирующие электронные микрофотографии поверхности керамических образцов гидроксиапатита, изготовленных методом DLP-печати и спечённых при 1350 °C. (А, В – х200) обзорные виды микроструктуры с участками неоднородного уплотнения, остаточной пористости и термически индуцированных трещин; (Б – х5000, Г – х1000) изображения с большим увеличением, демонстрирующие сформированные контакты между зёрнами и локальные межзёренные полости

На обзорах с меньшим увеличением (рис. 4 А, В) поверхность образцов демонстрирует мозаичную структуру из областей с различной степенью уплотнения: относительно гладкие плотные домены чередуются с участками повышенной пористости и сеткой термических трещин, пересекающих несколько зёрен. Наличие округлых пор диаметром от единиц до десятков микрометров, а также кратерообразных дефектов, вероятно, связано с неполным удалением остаточного связующего и локальным газовыделением на стадии дебиндинга. В отдельных зонах на поверхности фиксируются агломераты мелкодисперсных частиц, что может отражать перераспределение порошка при фотополимеризации или локальное переуплотнение в процессе спекания. В совокупности морфологическая картина подтверждает, что спекание при 1350 °C обеспечивает значительное уплотнение DLP-заготовок, но сопровождается формированием термически индуцированных трещин и остаточной пористости, требующих оптимизации температурно-временного профиля и, возможно, модификации состава суспензии для повышения однородности микроструктуры.

СЭМ-изображения керамических образцов гидроксиапатита, полученных методом DLP-печати и спечённых при 1200 °C, демонстрируют микроструктуру, характерную для начальной промежуточной стадии спекания с выраженной сохранностью исходной порошковой морфологии.

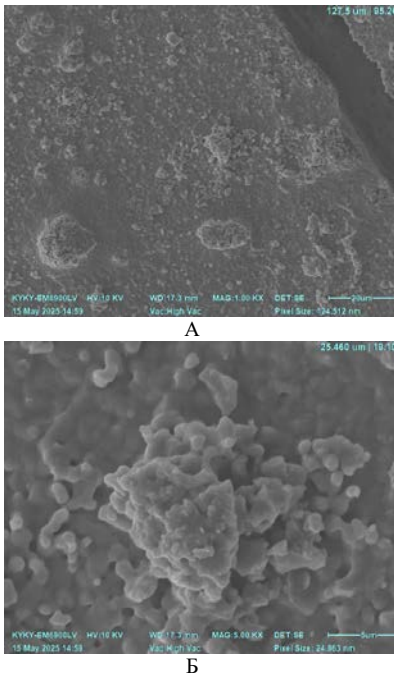


Рис. 5. Сканирующие электронные микрофотографии поверхности керамических образцов гидроксиапатита, изготовленных методом DLP-печати и спечённых при 1200 °C. (А) обзорное изображение, показывающее агрегаты частиц и сохраняющуюся открытую пористость; (Б) увеличенный фрагмент, демонстрирующий начальные стадии формирования межчастичных «шеек» и ограниченное уплотнение порошковой структуры

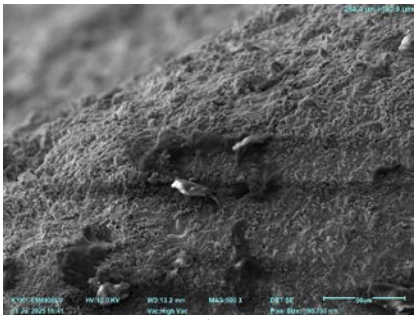
На обзорном снимке при увеличении ×1000 видна относительно рыхлая поверхность, состоящая из компактного фона и многочисленных дискретных агрегатов частиц субмикронного и микронного размера; крупные агломераты располагаются локально и практически не сливаются в сплошной плотный каркас, что указывает на ограниченное

развитие межчастичных шеек и невысокую степень уплотнения при данной температуре (рис. 5 А). Наличие межагрегатных полостей и открытых пор свидетельствует о сохраняющейся значительной пористости и объясняет пониженную относительную плотность образцов после обжига при 1200°С по сравнению с режимом 1350°С.

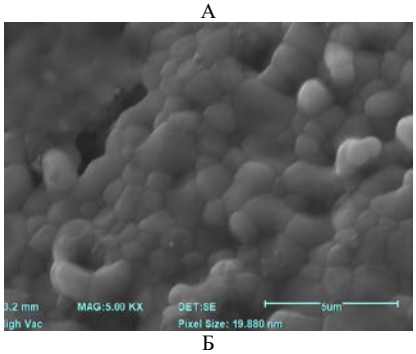
На изображении с большим увеличением (×5000) отчётливо различимы отдельные кристаллы и агломераты гидроксиапатита с угловатой, частично сглаженной морфологией, между которыми формируются лишь узкие начальные перешейки (рис. 5 Б). Отсутствие выраженного зернограничного рельефа и ограниченное укрупнение частиц указывают на преобладание поверхностной диффузии над объёмной и на то, что спекание при 1200°С обеспечивает только частичную консолидацию порошка без перехода к плотной, зернисто-поликристаллической структуре. Такая микроструктура может рассматриваться как компромисс между сохранением высокой открытой пористости, потенциально благоприятной для тканевой интеграции, и недостаточной механической прочностью, что подчёркивает необходимость дальнейшей оптимизации температурно-временного режима спекания или модификации состава суспензии для достижения требуемого баланса между пористостью и уплотнением.

СЭМ-изображения керамических образцов гидроксиапатита, полученных методом DLP-печати и спечённых при 1250°С, демонстрируют микроструктуру, соответствующую промежуточной стадии спекания между рыхлой порошковой структурой (1200°С) и более плотным состоянием при 1350°С. На обзорном снимке при увеличении ×500 хорошо различима волнистая поверхность с крупномасштабным рельефом, сформированным за счёт усадки и перераспределения материала; поверх этого рельефа располагается равномерный слой субмикронных и микронных частиц, образующих практически сплошной покров с локальными углублениями и кратерообразными порами (рис. 6 А). Наличие протяжённых участков, покрытых конгломератами частиц, свидетельствует о продолжающемся росте межчастичных шеек и частичной коалесценции агломератов при данной температуре.

Изображения с более высоким увеличением (×5000) демонстрируют участки, где порошковая структура претерпела заметное уплотнение: отдельные частицы приобретают сглаженные очертания, между ними фиксируются развитые контакты, а поры приобретают характер замкнутых межзёренных полостей размером от субмикронного до нескольких микрон (рис. 6 Б). В то же время в ряде зон сохраняются фрагменты крупноразмерных областей с меньшей степенью спекания, а также остатки более плотных «каплевидных» включений, вероятно, связанных с перераспределением связующего или локальными расплавленными фазами. Такая морфологическая неоднородность указывает на чувствительность процесса уплотнения к локальным условиям (градиентам температуры, составу суспензии, вариациям плотности зелёного тела) и позволяет заключить, что температура 1250°С обеспечивает существенный прогресс спекания по сравнению с 1200°С, но ещё не приводит к формированию полностью плотной, однородной керамической микроструктуры, наблюдаемой при 1350°С.



А



Б

Рис. 6. Сканирующие электронные микрофотографии поверхности керамических образцов гидроксиапатита, изготовленных методом DLP-печати и спечённых при 1250°С. (А) обзорное изображение, демонстрирующее волнистый рельеф и частично уплотнённый слой агрегированных частиц; (Б) области с большим увеличением, на которых видны формирующиеся межчастичные «шейки», замкнутые межзёренные поры и локальные участки неоднородного спекания

Заключение

Результаты проведённого исследования подтвердили, что разработанная фотополимеризуемая суспензия на основе гидроксиапатита с массовой долей твёрдой фазы 60% пригодна для DLP-печати керамических образцов с высокой воспроизводимостью геометрии и стабильностью процесса. Оптимизация режимов отверждения, термического дебиндинга и спекания позволила установить, что ключе-

вым фактором формирования требуемой микроструктуры является согласование степени полимеризации зелёного тела с постепенным удалением органического связующего и кинетикой уплотнения при высоких температурах.

Показано, что при спекании в диапазоне 1200-1350°C происходит последовательный переход от рыхлой порошковой структуры с преобладанием открытой пористости к более плотной, практически монолитной микроструктуре с развитой сетью межзёренных контактов. Температура 1250°C обеспечивает частичное уплотнение и формирование начальных шеек между частицами, тогда как при 1350°C достигается максимальная степень спекания, сопровождающаяся не только снижением крупной пористости, но и ростом риска термически индуцированных трещин.

СЭМ-анализ подтвердил, что при оптимальной экспозиции и правильно подобранном профиле дебиндинга удаётся минимизировать дефекты, связанные с газовыделением и неравномерной усадкой, обеспечивая более однородную микроструктуру без выраженных межслоевых границ. Полученные данные демонстрируют потенциал DLP-печати гидроксиапатитной керамики для создания изделий с контролируемой пористостью и микроструктурой, необходимых для медицинских применений, и задают направления дальнейшей оптимизации состава суспензии и термообработки для повышения плотности и механической прочности без потери функциональной архитектуры.

Увеличение времени экспозиции от 1 до 2 секунд приводит к росту потерь массы и одновременному увеличению плотности после дебиндинга, что указывает на более полную и равномерную полимеризацию связующего и лучшую сохранность каркаса при выгорании органики. При дальнейшем увеличении экспозиции до 4 секунд массовые потери остаются высокими, но плотность снижается до уровня серии 1 секунда, что свидетельствует о переходе в режим переэкспонирования: избыточная степень сшивки и возникающие внутренние напряжения способствуют формированию дефектов и дополнительной пористости на стадии дебиндинга. На исследованном интервале времени засветки оптимальным режимом с точки зрения плотности «коричневых» тел является экспозиция 2 секунды, обеспечивающая наилучшее соотношение между степенью отверждения, устойчивостью структуры к термическому разложению связующего и минимизацией дефектов микроструктуры.

По совокупности СЭМ-изображений при 1200°C, 1250°C и 1350°C прослеживается последовательный переход от начальной к продвинутой стадии спекания. При 1200°C структура сохраняет выраженную порошковую морфологию с агрегатами частиц и высокой открытой пористостью, что указывает на ограниченное развитие межчастичных шеек и низкую степень уплотнения.

При 1250°C наблюдается заметное укрупнение контактов между частицами и частичное превращение открытых пор в замкнутые межзеренные полости, однако микроструктура остаётся неоднородной: наряду с более плотными доменами присутствуют области с меньшей степенью спекания и локальными дефектами.

При 1350°C поверхность становится существенно более сглаженной, зерна связаны разветвлённой сетью «шеек», доля крупной открытой пористости уменьшается, что свидетельствует о развитом диффузионном уплотнении; вместе с тем на этой стадии начинают проявляться термически индуцированные трещины и дефекты перегрева. Таким образом, температура 1350°C обеспечивает максимальное уплотнение и формирование керамического каркаса, тогда как 1200-1250°C представляют собой компромиссный диапазон, где сохраняется более высокая пористость при меньшем риске трещинообразования.

Финансирование. *Данная работа выполнена в рамках приоритетного прикладного научного исследования, выполняемого в рамках Государственного задания Минздрава России. Номер Государственного учета в ЕГИСУ НИОКТР-124121700079-8.*

Сведения об авторах статьи

Билялов Азат Ринатович – к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: bilyalov@bashgmu.ru.

Карчевский Станислав Геннадьевич – инженер лаборатории аддитивных технологий ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Тихонов Андрей Александрович – инженер лаборатории аддитивных технологий ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Галаутдинов Марс Фларитович – зав. лабораторией аддитивных технологий ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Данилко Ксения Владимировна – к.б.н., доцент, зав. лабораторией клеточных культур ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: kvdanilko@bashgmu.ru.

Ахатов Искандер Шаукатович – д.ф.-м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории математического моделирования ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Лопатина Наталья Викторовна – к.м.н., ассистент кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Плотницкий Роман Владимирович – м.н.с. лаборатории клеточных культур ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rvplotnickij@bashgmu.ru.
Михайлова Анна Владимировна – м.н.с. лаборатории клеточных культур ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mikhailova.annav@mail.ru.
Полупанова Анастасия Дмитриевна – лаборант лаборатории аддитивных технологий ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: slitherin3949@gmail.com.
Хайруллин Наиль Ильшатович – лаборант лаборатории аддитивных технологий ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: hajrulla201367@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Recent Advances on 3D-Printed Zirconia-Based Dental Materials: A Review / Branco AC [et al.] // Materials. – 2023. – Vol. 16, N 5. – P. 1860.
2. DLP 3D printing of TiO2-doped Al2O3 bioceramics: Manufacturing, mechanical properties, and biological evaluation / Aktas B. [et al.] // Mater Today Commun. – 2024. – N 38. – P. 107872.
3. Advancements in DLP 3D printing: High strength alumina toughened zirconia ceramics for biomedical applications / Thakur T[et al.] // Open Ceram. – 2024. – N 18. – P. 100601.
4. A review on the rheological behavior and formulations of ceramic suspensions for vat photopolymerization / Camargo ILD [et al.] // Ceram Int. – 2021. – Vol. 47, N 9. – P. 11906-21.
5. Rheology improvement for silicon nitride and resin slurries for vat photopolymerization printing and sintering / Cramer CL[et al.] // Npj Adv Manuf. – 2025. – Vol. 2(1). – P. 36.
6. Pre-calcination and suspension optimization for high-performance La2Zr2O7 ceramics based digital light processing (DLP) vat photopolymerization / Liu F[et al.] // Ceram Int. – 2025. – Vol. 51, N 28. – P. 56672-84.
7. Mahboubizadeh, S. Strategies for Minimizing Defects in Ceramic 3D Printed Parts: A Brief Review / Mahboubizadeh S., Khodaei M. // Int J Ceram Eng Sci. – 2025. – Vol. 7, N 5. – P. e70022.
8. Evolution of debinding and sintering of a silica-based ceramic using vat photopolymerization additive manufacturing / Bezek LB [et al.] // Addit Manuf. – 2025. – Vol. 105. – P. 104795.
9. Effects of Solvent Debinding on the Microstructure and Properties of 3D-Printed Alumina Ceramics / Li H. [et al.] // ACS Omega. – 2020. – Vol. 5, N 42. – P. 27455–62.
10. Wang, B. The Influence of Microstructure on the Flexural Properties of 3D Printed Zirconia Part via Digital Light Processing Technology / Wang B., Arab A., Xie J., Chen P. // Materials. – 2022. – Vol. 15, N 4. – P. 1602.
11. Santoliquido, O. The influence of topology on DLP 3D printing, debinding and sintering of ceramic periodic architectures designed to replace bulky components / O. Santoliquido, F. Camerota, A. Ortona // Open Ceram. – 2021. – Vol. 5. – P. 100059.
12. Impact of debinding atmosphere and sintering additives on the fabrication of alumina ceramics via vat photopolymerization / Alves PLA [et al.] // Ceram Int. – 2025. – Vol. 51, N 7. – P. 9063-72.
13. Mechanical Properties and Microstructure of 3D-Printed Zirconia Based on Sintering Placement Orientation / Jia Q. [et al.] // Int Dent J. – 2025. Vol. 75, N 6. – P. 103972.

REFERENCES

1. Branco, A.C., Colaço, R., Figueiredo-Pina, C.G., Serro, A.P. Recent Advances on 3D-Printed Zirconia-Based Dental Materials: A Review. Materials. 2023;16(5):1860. (in Engl)
2. Aktas, B., Das, R., Acikgoz, A., Demircan, G., Yalcin, S., Aktas, H.G., [et al.]. DLP 3D printing of TiO2-doped Al2O3 bioceramics: Manufacturing, mechanical properties, and biological evaluation. Mater Today Commun. 2024;38:107872. (in Engl)
3. Thakur, T., Carretta, M., Komissarenko, D., Blugan, G. Advancements in DLP 3D printing: High strength alumina toughened zirconia ceramics for biomedical applications. Open Ceram. 2024;18:100601. (in Engl)
4. Camargo, I.L.D., Morais, M.M., Fortulan, C.A., Branciforti, M.C. A review on the rheological behavior and formulations of ceramic suspensions for vat photopolymerization. Ceram Int. 2021;47(9):11906–21. (in Engl)
5. Cramer, C.L., Hmeidat, N.S., Mitchell, D.J., Snarr, P.L., Cakmak, E., Bullock, S.E., [et al.]. Rheology improvement for silicon nitride and resin slurries for vat photopolymerization printing and sintering. Npj Adv Manuf. 2025;2(1):36. (in Engl)
6. Liu, F., Huang, Y., Qu, J., Xu, Q., Ma, J., Chen, Q., и др. Pre-calcination and suspension optimization for high-performance La2Zr2O7 ceramics based digital light processing (DLP) vat photopolymerization. Ceram Int. 2025;51(28):56672–84. (in Engl)
7. Mahboubizadeh, S., Khodaei, M. Strategies for Minimizing Defects in Ceramic 3D Printed Parts: A Brief Review. Int J Ceram Eng Sci. 2025;7(5):e70022. (in Engl)
8. Bezek, L.B., Wilkerson, R.P., Chad, J.L., Quintana, T.E., Patterson, B.M., Adhikari, S. et al. Evolution of debinding and sintering of a silica-based ceramic using vat photopolymerization additive manufacturing. Addit Manuf. 2025;105:104795. (in Engl)
9. Li, H., Liu, Y., Liu, Y., Hu, K., Lu, Z., Liang, J. Effects of Solvent Debinding on the Microstructure and Properties of 3D-Printed Alumina Ceramics. ACS Omega. 2020;5(42):27455–62. (in Engl)
10. Wang, B., Arab, A., Xie, J., Chen, P. The Influence of Microstructure on the Flexural Properties of 3D Printed Zirconia Part via Digital Light Processing Technology. Materials. 2022;15(4):1602. (in Engl)
11. Santoliquido, O., Camerota, F., Ortona, A. The influence of topology on DLP 3D printing, debinding and sintering of ceramic periodic architectures designed to replace bulky components. Open Ceram. 2021;5:100059. (in Engl)
12. Alves, P.L.A., Camargo, I.L., Verza, J.R., Luz, A.P. Impact of debinding atmosphere and sintering additives on the fabrication of alumina ceramics via vat photopolymerization. Ceram Int. 2025;51(7):9063–72. (in Engl)
13. Jia, Q., Kim, S.H., Xu, Y., Ma, C., Kim, K.M., Jiang, H.B., [et al.]. Mechanical Properties and Microstructure of 3D-Printed Zirconia Based on Sintering Placement Orientation. Int Dent J. 2025;75(6):103972. (in Engl)

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2025-20-6-64-70
УДК 378.14.015.62
© Т.М. Литвинова, 2025

Т.М. Литвинова

ВЛИЯНИЕ ТЕНДЕНЦИЙ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ И ПОТРЕБНОСТЕЙ РАБОТОДАТЕЛЕЙ НА ПОДГОТОВКУ СПЕЦИАЛИСТОВ С ВЫСШИМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ОБРАЗОВАНИЕМ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва

Резюме

Реализация стратегии «Фарма-2030» требует подготовки высококвалифицированных кадров для обеспечения текущих и перспективных потребностей предприятий, производителей лекарственных средств (ПЛС).

Цель. Систематизация тенденций развития фармацевтической промышленности по группам факторов, влияющих на процесс.

Материал и методы. Проведен опрос 7 руководителей крупнейших отечественных и зарубежных предприятий по производству лекарственных средств (ЛС).

Результаты. С учетом полученных данных сформулированы дополнительные требования к квалификации специалистов с высшим фармацевтическим образованием (ВФО) по этапам обращения ЛС. Среди них: знания в областях молекулярной биологии и генной технологии, разработки, регистрации ЛС и личностные компетенции (управление рисками, способность самостоятельно анализировать информацию и принимать решения). Для работодателей также важно усилить сотрудничество с профильными вузами.

Ключевые слова: тенденции развития производства лекарственных препаратов; потребности в кадрах предприятий, производителей лекарственных средств; взаимодействие вузов с предприятиями, производителями лекарственных средств.

T.M. Litvinova

THE INFLUENCE OF TRENDS IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY AND THE NEEDS OF EMPLOYERS ON THE EDUCATION OF SPECIALISTS WITH HIGHER PHARMACEUTICAL EDUCATION

Abstract

The implementation of the «Pharma-2030» strategy requires the training of highly qualified personnel to meet the current and future needs of pharmaceutical manufacturers.

Aim. In this paper, the trends in the development of the pharmaceutical industry are systematized by groups of factors influencing this process.

Material and methods. A survey was conducted of 7 heads of the largest domestic and foreign enterprises engaged in the production of medicines.

Results. Taking into account the data obtained, additional qualification requirements for specialists with higher pharmaceutical education are formulated according to the stages of drug treatment. Among them: knowledge in the fields of molecular biology and gene technology, drug development and registration, and personal competencies (risk management, the ability to independently analyze information and make decisions). It is also important for employers to strengthen cooperation with universities.

Keywords: trends in the development of the production of medicines; workforce needs; collaboration of universities with pharmaceutical producers.

Введение

В первой статье цикла статей, посвященных подготовке специалистов с ВФО [1], отмечено, что «Стратегия развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2030 года» («Фарма-2030») ставит задачи укрепления позиций отечественных производителей на внутреннем, внешнем рынках и внедрения передовых технологий производства ЛС [2]. Необходимы развитие технологий генной и таргетной терапии, активная разработка инновационных лекарственных препаратов (ЛП), дальнейшая локализация зарубежных производств, применение цифровых технологий на всех этапах производства ЛС, что потребует совершенствования подготовки специалистов с высшим фармацевтическим образованием (ВФО).

Цель исследования – сформулировать предложения по требованиям к квалификации специалистов с ВФО путем систематизации тенденций развития фармацевтической промышленности и проведения опроса работодателей.

Материал и методы

Проанализированы обзорные публикации по теме тенденция развития фармацевтической промышленности. Поисковые слова: *развитие фармацевтической отрасли; тенденции развития фармацевтического рынка; pharmaceutical market development trends; factors influencing pharmaceutical market develop-*

ment. Систематизированы факторы влияния на развитие фармацевтической промышленности и на этом основании сделаны предположения по требованиям к квалификации (ТКв) специалистов с высшим фармацевтическим образованием.

Использован метод экспертных интервью с руководителями фармацевтических предприятий. В опросник были включены 12 открытых вопросов по следующим темам:

1. тенденции развития фармацевтического рынка в мире и в РФ;
2. удовлетворенность уровнем квалификации специалистов с ВФО;
3. влияние тенденций развития фармацевтической промышленности на изменение ТКв специалистов и рекомендации для ВФО;
4. примеры взаимодействия фармацевтических производителей с профильными вузами.

Отбор респондентов был проведен по следующим критериям включения в исследование (рекрутинга): работа в штате фармацевтического или биотехнологического предприятий на момент проведения исследования; принятие решений на уровне организации (генеральный директор) или подразделений (отделов) стратегического развития: стратегического маркетинга, развития и инновации, исследований и разработок, клинических исследований и медицинской поддержки бизнеса; согласие на участие в исследовании.

Приглашения к участию в исследовании были разосланы 10 руководителям 10 компаний (5 российских и 5 зарубежных из «TOP100» производителей), которые производят и/или разрабатывают инновационные препараты.

Для справки: согласно стратегии развития фармацевтической промышленности в РФ до 2030 г. («Фарма-2030») в 2023 г. в РФ количество предприятий, имеющих лицензию на производство фармацевтической продукции, составляло 544 [2]. По данным отчета DSM Group за тот же год, количество российских производителей составляло 456, иностранных компаний – 383 (всего 839 компаний) [3]. Из этого следует, что собственное производство имели 90 иностранных фармацевтических компаний, зарегистрированных в РФ.

В РФ упрощенно можно выделить 4 типа организаций ПЛС в зависимости от видов деятельности (рис.1):

1) Российские ПЛС, которые разрабатывают и производят новые МНН, в том числе высокотехнологичные лекарственные препараты (ВТЛП) и биологические лекарственные препараты (БЛП). Данные компании имеют подразделения по разработке и производству, регистрации, продвижению и продаже ЛП.

2) Российские ПЛС, которые производят воспроизведенные ЛП. Эти компании имеют в составе производственные площадки и подразделения, занимающиеся регистрацией, продвижением и продажей ЛП.

3) Иностранные ПЛС, которые локализовали производство в РФ. Данные компании имеют в своем составе подразделения производства, регистрации, продвижения и продажи ЛП.

4) Иностранные ПЛС, которые не локализовали производство в РФ, имеют только отделы регистрации, продаж и продвижения ЛП.

В исследовании приняли участие руководители всех 4-х типов компаний. Из них имели собственное производство 6 предприятий, то есть 1,1% (6 из 544) от всех зарегистрированных подобных ПЛС в РФ. Всего было разослано 10 приглашений на интервью. Три человека из иностранных компаний отказались от участия, таким образом, в экспертном опросе приняли участие 7 руководителей компаний ПЛС, из них 5 руководителей стратегических подразделений российских компаний, генеральный директор российского подразделения иностранной компании и руководитель стратегического подразделения иностранной компании. Очные интервью длились 40-60 мин., затем текст расшифровывался, анализировался и обобщался. По результатам анализа составлена сводная таблица.

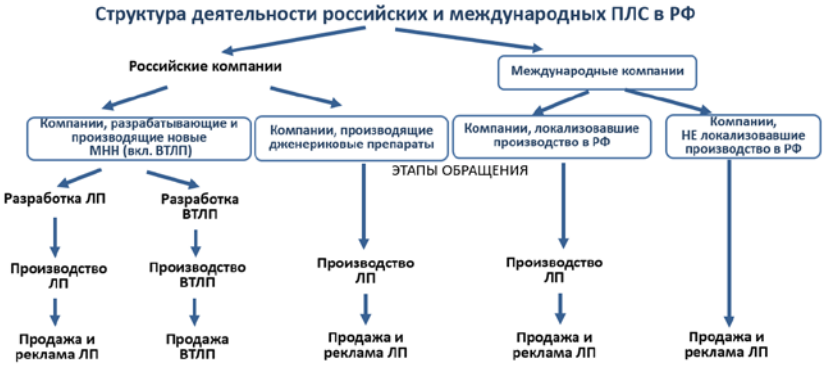


Рис. 1. Структура российских и международных ПЛС в РФ по видам деятельности

Результаты и обсуждение

Общемировые тенденции развития фармацевтической промышленности до 2030 г. и оценка их влияния на фармацевтическое образование. По данной теме найдено 40 публикаций. Основные российские публикации оценивают развитие фармацевтического рынка в целом, отмечая его постоянный рост в денежном выражении, зависимость от зарубежных поставщиков и старение населения [4-6], а также рост доходов населения в 2024 г. и высокую инфляцию [7].

Общемировые тенденции развития фармацевтического рынка рассматриваются в отчетах таких компаний, как Pricewaterhouse-Coopers, Deloitte, Fitch Solutions Company и др. Нами были выбраны отчеты этих компаний, так как они постоянно собирают, анализируют и обобщают тенденции развития разных отраслей, включая фармацевтическую промышленность [8-11]. В названных отчетах отмечается, что на фармацевтический рынок будут влиять: цифровая трансформация всех процессов разработки, производства и продаж ЛС (включая внедрение ИИ); развитие генных и клеточных технологий. При этом указывается, что ИИ повысит эффективность разработки ЛС и облегчит управление производственными процессами, соответственно повысится производительность персонала [12,13]. В качестве социально-демографического фактора чаще всего упоминаются старение населения в развитых странах, увеличение распространенности неинфекционных заболеваний и снижение рождаемости.

Наиболее полный обзор факторов, влияющих на развитие фармацевтической промышленности представлен в «Стратегии развития квалификаций персонала в отраслях, связанных с здравоохранением, до 2030 г.» (Life Sciences 2030 Skills Strategy), опубликованной в 2022 г. в Великобритании [14]. В ней выделены следующие группы факторов.

Политические и экономические (Macro-drivers) факторы. Авторы отмечают, что в результате локальных военных конфликтов и различных экономических интересов затруднены научные и производственные контакты между странами, в результате становится сложно предсказать эффективность инвестиций. В Великобритании для нивелирования этих эффектов предлагается более активно развивать собственную сеть учреждений по открытию и разработке ЛС;

Социальные (Social factors) факторы. К этим факторам авторы относят старение населения и желание сотрудников иметь больше свободного времени для баланса между работой и личной жизнью (work-life-balance);

Отношение к образованию и карьере (Learning changes), к ним относятся: снижение значимости высшего образования для населения, повышение ценности возможности изменения профессиональной карьеры; большая распространенность онлайн обучения;

Технологические факторы (Technological changes) включают в себя: внедрение цифровых технологий, генной и клеточной терапии, применение новых материалов в производстве и др.;

Рыночные факторы (Market dynamics)*:* повышение стоимости разработок новых ЛП, контроль цен на ЛП со стороны государства и др.

В обзорной статье из Австралии 2021 г. выделены глобальные мегатренды развития здравоохранения, которые будут влиять на фармацевтическую промышленность [15]. Они включают в себя увеличение распространенности хронических неинфекционных заболеваний (the chronic burden); необходимость большей заботы о старшем поколении (healthy ageing); развитие персонализированной медицины (precision medicine); развитие цифровых технологий (digital evolution); внедрение принципов интегрированной и ценностно-ориентированной медицинской помощи (integrated and value-based healthcare); необходимость усиления глобальной биологической безопасности (global biosecurity); расширение самоконтроля пациентами за своим состоянием (consumer control) вследствие их большего доступа к информации, развития телемедицины и носимых устройств; увеличение объемов потребления ЛП в развивающихся странах (developing markets).

В табл. 1 и на рис. 2 представлено обобщенное представление факторов, влияющих на развитие фармацевтической промышленности в РФ [2,8-11]. Каждый из факторов влияет на изменение процессов в фармацевтической промышленности, что, соответственно, требует изменений квалификации персонала. Наибольший эффект на образование оказывают технологические факторы, подробно рассмотренные выше. В связи с возрастающим риском природных и техногенных катастроф возрастают требования к управленческим навыкам, умению работать в нестабильных условиях и управлять рисками. Вследствие воздействия внешних вызовов необходима реализация госпрограмм по развитию отечественного химического производства и приборостроения.

Старение населения и увеличение распространённости хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) требуют разработки новых ЛС, направленных для лечения и профилактики этих заболеваний.

Мнения экспертов, руководителей фармацевтических предприятий, по тенденциям развития фармацевтической промышленности и дополнительным требованиям к квалификации (ТКв) специалистов обобщены в табл. 2.

Наиболее широкие ТКв специалистов предъявляли российские компании, которые занимаются разработкой и производством инновационных ЛС.

Тенденции развития фармацевтической промышленности и требования к квалификации специалистов. В целом ответы экспертов в части тенденций развития фармацевтической промышленности и ТКв совпадают с данными российских и зарубежных публикаций по этой теме (рис. 2). Например, практически все эксперты отметили необходимость внедрения цифровых технологий на всех этапах обращения ЛС, важность изучения в вузах новых направлений биологической науки.

Таблица 1

Факторы, воздействующие на развитие фармацевтической промышленности, и их влияние на требования к квалификациям специалистов с ВФО

Внешние факторы	Тенденции развития фармацевтической промышленности	ТКв специалистов
Внешнеполитические факторы	Необходимость развивать национальные разработки и производство ЛП	Широкий спектр знаний по всем направлениям и процессам современного фармацевтического производства.
Внутриполитические и регуляторные факторы	Развитие госпрограмм лекарственного обеспечения. Развитие регуляторной науки, в том числе по обращению генных и клеточных продуктов.	Знания в области современной регуляторной системы в РФ и за рубежом.
Социально-экономические и демографические факторы	Важность открытия и производства ЛП для лечения хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Необходимость предвидеть появление новых заболеваний и, соответственно, разрабатывать новые ЛС. Быстрая адаптация к масштабированию производства в условиях эпидемий. Дефицит молодых кадров в условиях снижения рождаемости.	Знания в области демографии и при распространенности заболеваний, организации фармации и здравоохранения. Знания по разработке новых ЛП, направленных на профилактику и лечение ХНИЗ, а также преодоление антибиотикорезистентности.
Научно-технологические факторы	Развитие системной биологии, клеточных и генных, химической технологий и инженерной науки. Развитие клинических исследований (КИ), фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики. Внедрение цифровых технологий во все этапы разработки и производства ЛП	Знания в развивающихся областях клеточной и молекулярной биологии, генных технологиях. Глубокие знания в области КИ, фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии. Базовые знания в области математики, цифровых технологий, включая ИИ.
Факторы внешней среды	Необходимость учета возможных рисков при природных и техногенных катастрофах.	Навыки по технике безопасности и готовности к работе в чрезвычайных условиях. Знания в области разработки ЛП, направленные на предотвращение массовых инфекционных заболеваний.

Рис. 2. Факторы, влияющие на развитие фармацевтической промышленности в РФ

Таблица 2

Мнение руководителей российских фармпроизводителей о тенденциях развития фармацевтического рынка и требованиях к специалистам с ВФО

Этап обращения лекарственных средств (ЛС)	Тенденции развития фармацевтической промышленности в РФ	ТКв специалистов
Разработка ЛС	Необходимость интенсивного развития национальных разработок: программа «Фарма-2030». Взаимодействие и конкуренция государственной и корпоративной науки. Недостаточное количество специалистов в области разработки ЛС.	В области разработки ЛС необходимо большее количество специалистов с высокой квалификацией.
Регистрация	Необходимость интенсивного развития регуляторной науки: она должна опережать научные и производственные разработки.	Для регулирования обращения ЛС необходимы дополнительные специалисты с соответствующей квалификацией.
Производство	Расширение российского производства, в том числе БЛП и ВТЛП. Внедрение в производство цифровых технологий. Производство российского оборудования для фармпромышленности.	Недостаток специалистов и их недостаточная квалификация в области биотехнологий производства генных и клеточных продуктов.
Реклама (продвижение) и продажа ЛП	Иностранные компании: продолжение поставок в РФ и информационная поддержка врачей. Развитие цифрового маркетинга.	Умение самостоятельно находить информацию и анализировать ее.
Общие вопросы и личностные компетенции	Внедрение цифровых технологий во все этапы обращения ЛС. Системное мышление и ответственность за результат.	Необходимость подготовки большего числа специалистов со знаниями на стыке цифровых технологий и фармации. Расширение компетенций всех специалистов в области цифровых технологий, экономики и финансов. Улучшение знания английского языка
Рекомендации по взаимодействию вузов и фармпроизводителей	Проведение профориентирующих лекций. Прохождение практик и стажировок на производстве. Написание дипломной работы. Организация совместных проектных и научных команд.	

В качестве политических и экономических факторов эксперты отметили всё большую ориентированность нашей страны на технологический суверенитет и независимость от зарубежных разработок и поставок компонентов для производства ЛП и самих готовых ЛП. Эксперт российской компании в числе внутриполитических факторов назвал влияние на развитие его компании Указа Президента РФ от 28.02.2024 № 145 «Стратегия научно-технологического развития РФ». Другой руководитель фармацевтической компании заявил, что программа «Фарма-2020» оказала большое влияние на фармацевтическую промышленность: «*Отрасль пришла в движение, она возродилась, и мы получили технологии, а с ними и лекарственные препараты*». В настоящее время, по мнению всех экспертов российских компаний, актуальна задача *разработки и производства инновационных ЛП*, что и должно реализоваться до 2030 г. в соответствии со стратегической программой «Фарма-2030».

По словам одного из экспертов, в стране критически не хватает сотрудников в области разработки и инновационного производства ЛС: *«Нам необходимо большее количество* ***(на 50% больше)*** *персонала в области разработки ЛС. Необходимо увеличить количество и качество подготовки химиков (всех видов), выпускников с ВФО, биологов, микробиологов, биотехнологов, технологов с акцентом на обучение по основным направлениям научных прорывов».*

Один из сотрудников российской компании сказал, что несовершенная регуляторная система в стране не способствует появлению инновационных продуктов, а эта область должна даже опережать на шаг разработчиков ЛС в своем развитии. Оба эксперта иностранных фармацевтических производителей подчеркнули, что их компании остаются приверженными к поставкам в РФ своей продукции и обеспечению пациентов качественными и безопасными инновационными ЛП, а врачей – к современной информацией о них.

Среди социально-экономических и демографических факторов были названы старение населения и, вследствие этого, повышение распространенности неинфекционных заболеваний и снижение рождаемости. В результате низкой рождаемости в РФ в 90-е годы сегодня наблюдается **дефицит молодых кандидатов на вакансии**, а также **снижение продаж** в определенных сегментах рынка ЛП, например вакцин. Также наблюдается повышение себестоимости производства продукции в связи с высокой инфляцией и нарушением логистики товаров из-за рубежа. В связи с этим требуется **повышение коммерческой эффективности предприятий** и наличие соответствующих навыков у специалистов.

В качестве научно-технологических факторов развития отрасли выделены две группы тенденций:

1) Развитие новых научных направлений: системной биологии, генной и клеточной те-

рапии, РНК-терапии, эпигенетики, генетической нутрицевтики, регенеративной медицины, поливалентных вакцин, иммунотерапии, в том числе комбинированной.

2) Внедрение цифровых технологий на всех этапах разработки, производства и продвижения ЛС. Среди примеров названы: постепенный переход всех процессов разработки ЛС с in vitro и in vivo в in silico, применение тренажеров виртуальной реальности для обучения сотрудников фармацевтического производства и применение цифровых технологий для мониторинга терапии в психиатрии.

В настоящее время также повышается вероятность техногенных катастроф для предприятий, которые находятся близко к районам специальной военной операции. Это значительно нарушает технологические процессы и влияет на работу персонала, вызывает его отток. В связи с этим повышается значимость подготовки специалистов в области управления рисками.

Личностные качества молодых специалистов с высшим фармацевтическим образованием (ВФО). Работодатели активно высказывались о необходимости развивать в вузе такие личностные качества студентов, как способность самостоятельно находить информацию, обрабатывать ее и делать выводы, а также желание и способность учиться новому, как системное мышление. Также от молодых специалистов требуются дисциплинированность, обязательность, способность принимать решения и нести за них ответственность.

Взаимодействие производителей лекарственных средств с вузами. Эксперты поделились опытом своего взаимодействия с вузами и рекомендациями по изменению программ фармацевтического образования. Ими выделены следующие формы взаимодействия: проведение профориентирующих лекций; прохождение стажировок, в том числе профориентирующих практик в разных отделах; выполнение научно-исследовательской работы студентом на базе предприятия; проведение совместных научных исследований, апробаций и публикаций результатов; организация совместных проектных и научных команд с участием сотрудников вуза и предприятия.

В частности, руководитель российской компании поделился своим опытом: *«Для обеспечения российской фармацевтической промышленности высокоэффективными специалистами мы взаимодействуем с ведущими профильными вузами в форматах магистратур, стажировок, производственных практик, предоставляем возможность выполнения квалификационных дипломных работ на нашей базе, организуем дни открытых дверей, проводим карьерные мероприятия, лекции от ведущих экспертов компании»*.

Эксперты хотели бы видеть более проактивную позицию вузов по **взаимодействию с фармацевтическими компаниями**, в том числе отслеживание судьбы выпускников и постоянную обратную связь от работодателей. Они отмечают, что в целом ВФО нацелено на подготовку специалистов для фармацевтической деятельности, то есть организаций оптовой и розничной торговли ЛП и в меньшей степени на подготовку специалистов для промышленной фармации. Все эксперты подчеркнули, что «***выпускники не готовы к самостоятельной работе***» и должны от 1 до 3-х лет проходить дообучение под руководством опытных специалистов. Также эксперты выразили пожелание, чтобы студенты в вузе не были нацелены на узкую специализацию, а обладали готовностью получать самостоятельно знания в смежных областях. Однако они считают, что специализацию по промышленной фармации необходимо начинать не раньше 4-5-го курсов, а стажировки – с 3-го курса.

Кроме того, было предложено ввести специальные курсы по экономике и финансам фармацевтического бизнеса, статистике, обучению основам программирования и основам работы с нормативно-правовыми актами (НПА) в фармации**.**

Выводы

1. В РФ до 2030 г. вследствие необходимости расширения и инновационного развития отечественного фармацевтического производства потребуются наличие новых профессиональных компетенций у выпускников с ВФО: владение знаниями в области генных и клеточных технологий, цифровых технологий, регулирования обращения ЛС, а также развитие личностных качеств – умения действовать в критической ситуации, навыки самостоятельного сбора и систематизации информации. Демографический фактор (старение населения) и новые инфекционные угрозы, влияющие на развитие фармацевтической промышленности, потребуют знаний в области разработки ЛП, направленных на лечение хронических неинфекционных заболеваний и инфекционных болезней.

2. Для руководителей ПЛС важно усиление сотрудничества с профильными вузами (студентами) в следующих формах: проведение профориентирующих лекций; прохождение стажировок на производстве, написание

научно-исследовательских работ на базе фармацевтических предприятий; организация совместных проектных и научных команд. Для этого в вузах рекомендовано создать подразделения по взаимодействию с работодателями. Для оценки мнений руководителей ПЛС и соответствия квалификаций выпускников с ВФО их требованиям, рекомендовано проводить регулярные опросы и научные исследования в этом направлении.

Сведения об авторе статьи:

Литвинова Татьяна Михайловна – к.фарм.н., проректор по учебно-воспитательной работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Адрес: 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. E-mail: litvinova_t_m_1@staff.sechenov.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Литвинова, Т. М. Обоснование предложений по дополнительным требованиям к квалификации специалистов с высшим фармацевтическим образованием в области промышленной фармации / Т. М. Литвинова // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. – 2025. – Т. 5, № 2. – С. 4-16. – DOI: 10.14489/lcmp.2025.02.pp.004-016.
2. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 7 июня 2023 г. № 1495-р [Электронный ресурс]: О внесении изменений в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2023 год. – URL: http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202306190013 (дата обращения: 28.07.2025).
3. Фармацевтический рынок России 2023. Отчет DSM Group [Электронный ресурс]. – Москва : DSM Group, 2023. – URL: https://dsm.ru/docs/analytics/Annual_report_2023_RUS_.pdf (дата обращения: 27.07.2025).
4. Костин, К. Б. Ключевые тенденции развития российского фармацевтического рынка в условиях неопределенности / К. Б. Костин, Л. А. Шанава // Экономика, предпринимательство и право. – 2022. – Т. 12, № 5. – С. 1639-1658.
5. Ручкина, Д. А. Тенденции развития фармацевтического рынка России / Д. А. Ручкина // Инновационная наука. – 2019. – № 5. – С. 105-107.
6. Абрамова, М. Б. О проблемах и тенденциях развития российского фармацевтического рынка / М. Б. Абрамова // Теоретическая экономика. – 2018. – № 2. – С. 106-112.
7. В России вырос спрос на дорогие препараты [Электронный ресурс]. – URL: https://pharmznanie.ru/news/farmatsevticheskiy-rynok-rossii-itogi-2024-goda (дата обращения: 27.07.2025).
8. Emerging from disruption: The future of pharma operations strategy [Электронный ресурс]. – URL: https://www.mckinsey.com/capabilities/operations/our-insights/emerging-from-disruption-the-future-of-pharma-operations-strategy (дата обращения: 27.07.2025).
9. Next in pharma 2025: The future is now. Bold reinvention for the second half of the decade [Электронный ресурс]. – URL: https://www.pwc.com/us/en/industries/pharma-life-sciences/pharmaceutical-industry-trends.html (дата обращения: 27.07.2025).
10. Trends in Pharmaceutical Industry 2024 – 2025 [Электронный ресурс]. – URL: https://blog.bismart.com/en/pharmaceutical-industry-trends (дата обращения: 26.07.2025).
11. 2025 life sciences outlook. Despite industry uncertainties, life sciences execs expect their organizations to adapt, grow, and generate value [Электронный ресурс]. – URL: https://www2.deloitte.com/us/en/insights/industry/health-care/life-sciences-and-health-care-industry-outlooks/2025-life-sciences-executive-outlook.html (дата обращения: 26.07.2025).
12. Artificial Intelligence for Drug Development [Электронный ресурс]. – URL: https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/artificial-intelligence-drug-development (дата обращения: 26.07.2025).
13. Warraich, H. FDA Perspective on the Regulation of Artificial Intelligence in Health Care and Biomedicine / H. Warraich, T. Tazbaz, R. Califf // JAMA. – 2025. – Vol. 21, N. 3. – P. 241-247. – doi: 10.1001/jama.2024.21451.
14. Life Sciences 2030 Skills Strategy [Электронный ресурс]. – URL: https://cogentskills.com/wp-content/uploads/2022/09/sip-life-sciences-2030-skills-strategy-digital-version.pdf (дата обращения: 28.07.2025).
15. REDI Skills Gap Analysis Reports [Электронный ресурс]. – URL: https://www.mtpconnect.org.au/reports/redi-skills-gap (дата обращения: 28.07.2025).

REFERENCES

1. Litvinova TM. Justification of proposals for additional qualification requirements for specialists with higher pharmaceutical education in industrial pharmacy. Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy. 2025;5(2):4-16. (In Russ). DOI: 10.14489/lcmp.2025.02.pp.004-016
2. Order of the Government of the Russian Federation of June 7, 2023. No. 1495-r «On approval of the Strategy for the development of the pharmaceutical industry of the Russian Federation for the period up to 2030».// URL: https://pharmprom.ru/wp-content/uploads/pharma-2030.pdf. Accessed: 07 Mar 2025. (In Russ)
3. Russian pharmaceutical market 2023. DSM Group report. URL: https://dsm.ru/docs/analytics/Annual_report_2023_RUS_.pdf. Accessed: 07 Mar 2025. (In Russ)
4. Kostin KB, Shanava LA. Key trends in the development of the Russian pharmaceutical market in conditions of uncertainty. Economy, entrepreneurship and law. 2022; 12(5): 1639–1658. doi: 10.18334/epp.12.5.114635. (In Russ).
5. Ruchkina DA. Trends in the development of the pharmaceutical market in Russia. Innovative Science. 2019;(5): 105–107. (In Russ).
6. Abramova MB. On the problems and development trends of the Russian pharmaceutical market. Theoretical Economics. 2018;(2):106–112. (In Russ).
7. The demand for expensive drugs has increased in Russia. URL: https://pharmznanie.ru/news/farmatsevticheskiy-rynok-rossii-itogi-2024-goda. Accessed: 07 Mar 2025. (In Russ)
8. Emerging from disruption: The future of pharma operations strategy Available at: https://www.mckinsey.com/capabilities/operations/our-insights/emerging-from-disruption-the-future-of-pharma-operations-strategy. Accessed: 07 Mar 2025. (In Engl)
9. Next in pharma 2025: The future is now. Bold reinvention for the second half of the decade. Available at: https://www.pwc.com/us/en/industries/pharma-life-sciences/pharmaceutical-industry-trends.html. Accessed: 07 Mar 2025. (in Engl)
10. Trends in Pharmaceutical Industry 2024 – 2025. Available at: https://blog.bismart.com/en/pharmaceutical-industry-trends. Accessed: 07 Mar 2025. (in Engl)
11. 2025 life sciences outlook. Despite industry uncertainties, life sciences execs expect their organizations to adapt, grow, and generate value. Available at: https://www2.deloitte.com/us/en/insights/industry/health-care/life-sciences-and-health-care-industry-outlooks/2025-life-sciences-executive-outlook.html. Accessed: 07 Mar 2025. (in Engl)
12. Artificial Intelligence for Drug Development. Available at: https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/artificial-intelligence-drug-development. Accessed: 07 Mar 2025. (in Engl)
13. Warraich H, Tazbaz T, Califf R. FDA Perspective on the Regulation of Artificial Intelligence in Health Care and Biomedicine. JAMA. 2025. Vol.21. N. 3. P.241-247. doi: 10.1001/jama.2024.21451. PMID: 39405330. (in Engl)
14. Life Sciences 2030 Skills Strategy. Available at: https://cogentskills.com/wp-content/uploads/2022/09/sip-life-sciences-2030-skills-strategy-digital-version.pdf. Accessed: 07 Mar 2025. (in Engl)
15. REDI Skills Gap Analysis Reports. Available at: https://www.mtpconnect.org.au/reports/redi-skills-gap. Accessed: 07 Mar 2025. (in Engl)

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2025-20-6-71-75
УДК 614.27
© Коллектив авторов, 2025

Т.Г. Афанасьева, В.А. Морковин

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА МИОТРОПНЫХ СПАЗМОЛИТИКОВ

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж

Резюме

В Российской Федерации отмечается рост количества зарегистрированных лекарственных препаратов, относящихся к фармакологической группе – спазмолитики миотропные, что определяет необходимость сравнительной оценки структуры их ассортимента.

Цель. Комплексный анализ ассортимента фармацевтического рынка спазмолитиков миотропных, разрешённых к применению в Российской Федерации.

Материал и методы. Использованы методы контент-анализа, агрегирования и группировки данных. Анализируемые группы лекарственных средств – «0050 Спазмолитики миотропные» и подгруппа «0010 Спазмолитики миотропные в комбинациях». Источники информации: государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) и регистр лекарственных средств России (РЛС).

Результаты. Определён макроконтур российского фармацевтического рынка спазмолитиков миотропных с выявлением лидирующих представителей по категориям: фармакологическая группа, международное непатентованное наименование, производитель и лекарственная форма. Многие из них не входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для применения в медицине.

Заключение. Фармацевтический рынок спазмолитиков миотропных достаточно разнообразен, и в меньшей степени зависит от импорта. Данный сектор демонстрирует высокий индекс обновления за 5 лет (38,5). Наиболее многочисленной лекарственной формой являются таблетки (35,8%). Доминирующим по количеству международным непатентованным наименованием лекарственных препаратов является дротаверин.

Ключевые слова: спазмолитики, ассортимент, лекарственные препараты, макроконтур, абдоминальная боль.

T.G. Afanasyeva, V.A. Morkovin

COMPREHENSIVE ANALYSIS OF THE RANGE OF MYOTROPIC ANTISPASMODICS

Abstract

In the Russian Federation, there is an increase in the number of registered medicines belonging to the pharmacological group of myotropic antispasmodics, which determines the need to evaluate and compare the structure of their assortment.

The purpose of the study. Comprehensive analysis of the pharmaceutical market range of myotropic antispasmodics approved for use in the Russian Federation.

Material and methods. Content analysis, aggregation, and grouping of data. The analyzed groups of drugs are «0050 myotropic antispasmodics» and the subgroup «0010 myotropic antispasmodics in combinations». Information sources are State Register of Medicines, Register of Medicines of Russia.

Results. The macro-contour of the Russian pharmaceutical market of myotropic antispasmodics has been determined, the leading ones have been identified according to the following categories: pharmacological group, international nonproprietary name, manufacturer and dosage form. Many of them are not included into the list of vital and essential medicines for medical use.

Conclusion. The pharmaceutical market of myotropic antispasmodics is quite diverse, and to a lesser extent depends on imports. This sector demonstrates a high renewal index for 5 years (38.5), the most numerous dosage form is tablets (35.8%). Drotaverine is the dominant international nonproprietary name in terms of the number of medicines.

Keywords: Antispasmodics, assortment, medications, macro contour, abdominal pain.

Введение

Медицинские работники используют миотропные спазмолитики при оказании соответствующей помощи пациенту согласно клиническим рекомендациям, в которых содержится информация по вопросам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации пациента [1].

По состоянию на 31.12.2024 г. спазмолитики могут быть назначены при следующих заболеваниях: у взрослых пациентов при боли слабой интенсивности с хроническим болевым синдромом у лиц, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи [2], а также при желчнокаменной болезни, холецистите, синдроме раздражённого кишечника. У детей при желчнокаменнойболезни, вторичной глаукоме, синдроме раздражённого кишечника [3-7].

Большинство посетителей аптечных организаций при первых симптомах заболевания обращаются за помощью именно в аптеку [8]. Согласно государственным стандартам, оказание информационно-консультационной помощи при выборе безрецептурных лекарственных препаратов (ЛП) является трудовой функцией провизора и фармацевта [9-10]. Таким образом, при обращении в аптечные организации посетители могут рассчитывать на помощь в выборе безрецептурного ЛП в рамках ответственного самолечения. Следовательно, аптечные работники могут предложить различные ЛП при фармацевтическом консультировании пациентам со следующими симптомами: абдоминальная боль, дискомфорт и нарушение моторики при спазмах кишечника, боль, связанная с функциональными

расстройствами желчевыводящих путей, болевой синдром при метеоризме. Фармацевтическим работникам важно помнить о симптомах тревоги, которые требуют незамедлительного обращения пациента в медицинские организации [11].

Встречаемость абдоминальной боли составляет от 10 до 46% в общей популяции. Ее возникновение имеет тесную взаимосвязь с характером питания [12], что указывает на высокую распространённость данного симптома среди населения, делая проблему оказания информационно-консультационной помощи особенно актуальной.

За период исследования 2020 – 2024 гг. по данным государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) в Российской Федерации зарегистрировано 84 ЛП (39%) из фармакологической группы – спазмолитики миотропные и спазмолитики миотропные в комбинациях (далее спазмолитики миотропные). Ежегодный рост регистрационных удостоверений определяет необходимость оценки и сравнения структуры показателей ассортимента фармацевтического рынка спазмолитических ЛП для формирования оптимального ассортимента аптечных организаций как компонента системы лекарственного обеспечения.

Целью исследования является комплексный анализ ассортимента фармацевтического рынка миотропных спазмолитиков, разрешённых к применению в Российской Федерации.

Материал и методы

Путём контент-анализа, агрегирования и группировки данных об исследуемых ЛП собран массив показателей, который в последствии был обработан для получения статистической информации о структуре ассортимента спазмолитиков миотропных. В дальнейшем проведен сегментационный анализ (страны-производители, лекарственные формы (ЛФ), международных непатентованных наименований (МНН), причастность к списку перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения и рецептурному/ безрецептурному отпуску, коэффициента новизны ассортимента.

В качестве исследуемых групп ЛС выбраны группа «0050 Спазмолитики миотропные» и подгруппа «0010 Спазмолитики миотропные в комбинациях» группы «0110 Органотропные средства» классификатора фармакологических групп, принятого в системе справочников регистра лекарственных средств России (РЛС) на момент 31.12.2024 г. [13].

В качестве актуального источника информации о зарегистрированных в России ЛП использовался государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) с учётом действующих регистрационных удостоверений на момент 31.12.2024 [14]. Для расчёта коэффициента новизны ассортимента выбраны ЛП, зарегистрированные на территории РФ в период с 2020 по 2024 гг. В области исследования ЛП учитывалась следующая информация: торговые наименования, производители, лекарственные формы и дозировки ЛП.

Результаты и обсуждение

Исследование проводилось поэтапно и состояло из формирования информационного массива спазмолитиков миотропных. Был проведен анализ ЛП внутри фармакологической группы, сегментирование ассортимента ЛП по странам-производителям, по МНН и по видам лекарственных форм. В результате исследования определён макроконтур рынка спазмолитиков миотропных.

На основании данных, полученных при анализе сведений, доступных в ГРЛС, составлен информационный массив ЛП. Выявлено, что ассортимент спазмолитиков миотропных включает 29 МНН, 169 ТН и 218 ЛП. Далее осуществлено сегментирование по фармакологическим группам и МНН (табл.1).

Структурный анализ ЛП по МНН показал, что среди МНН лидирует Дротаверин – 72 ЛП (33%), на втором месте – Папаверин – 24 ЛП (11%), на третьем – Мебеверин – 23 ЛП (10,6%), на четвёртой позиции – Мяты перечной листья – 16 ЛП (7,3%), на пятой позиции – Бендазол 15 ЛП (6,9%).

Таблица 1

Структура ассортимента спазмолитиков миотропных на фармакологическом рынке Российской Федерации

Фармакологическая группа	Количество наименований					
	МНН		ТН		Всего ЛП	
	Абс.	Доля, %	Абс.	Доля, %	Абс.	Доля, %
0050 Спазмолитики миотропные	20	69	146	86,4	193	88,5
0010 Спазмолитики миотропные в комбинациях	9	31	23	13,6	25	11,5
Итого...	29	100	169	100	218	100

В ходе структурного анализа ЛП по ТН установлено, что лидером среди МНН является Дротаверин – 52 ТН (30,8%), Папаверин находится на второй позиции – 20 ТН (11,8%), Бендазол и Мебеверин делят третье место – 13 (по 7,7% каждое), Мяты перечной листья +

Мяты перечной листьев масло четвёртое – 10 ТН (5,9%), а Мяты перечной листья и Метамизол натрия + Фенобарбитал + Папаверин + Бендазол делят пятое место – 9 ТН (по 5,3% каждое). При комплексном анализе ассортимента ЛП рассчитывался коэффициент новизны ассортимента ($К_н$) по формуле:

$$К_н = \frac{Н}{Ш_д} \cdot 100\ \%$$

, где

Н – количество зарегистрированных ЛП за 2020 – 2024 гг.;

$Ш_д$ – общее количество ЛП, относящихся к группе – спазмолитики миотропные, на момент 31.12.2024 г.

Доля новых препаратов за 2020 – 2024 гг. составляет 38,5% (84 ЛП). Больше всего за данный период зарегистрировано ЛП с МНН: дротаверин, мебеверин, папаверин, бендазол и мяты перечной листья + мяты перечной листьев масло.

Доля ЛП, отпускаемых без рецепта врача, составляет 60,1% (131 ЛП). Лидером среди МНН является Дротаверин – 44 ЛП (20,2%), второе место занимает Мяты перечной листья – 16 ЛП (7,3%), третье место занимает Папаверин – 11 ЛП (5,1%), четвёртое – Метамизол натрия + Фенобарбитал + Папаверин + Бендазол – 10 ЛП (4,6%).

Следует отметить, что доля ассортиментных позиций, относящихся к перечню жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, составляет 45,9% (100 ЛП) и включает в себя 3 МНН – Дротаверин в форме таблеток; таблеток, покрытых плёночной оболочкой; растворов для инъекций и растворов для внутривенного и внутримышечного введения – 71 ЛП (32,6%); Мебеверин в форме капсул с пролонгированным высвобождением; таблеток; покрытых оболочкой; таблеток, покрытых плёночной оболочкой; таблеток с пролонгированным высвобождением, покрытых плёночной оболочкой – 23 ЛП (10,6%); Платифиллин в форме раствора для подкожного введения – 6 ЛП (2,8%).

Сегментационный анализ по производственному признаку позволил установить, что на Российском фармацевтическом рынке спазмолитиков миотропных преобладают отечественные препараты – 182 ЛП (83,5%), количество зарубежных препаратов составило 36 (16,5%) (рис.1).

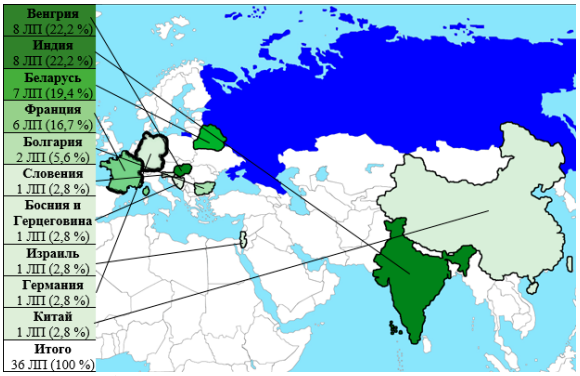


Рис. 1. Зарубежные страны-производители ЛП для российского фармацевтического рынка спазмолитиков миотропных

В России не призводятся следующие МНН: Бенциклан, Оксибутинин, Отилония бромид, Пинаверия бромид, Фенхеля плодов экстракт сухой водный + Фенхеля масло эфирное, Парацетамол + Дротаверин, Парацетамол + Дротаверина гидрохлорид + Кодеин фосфат.

В ходе анализа ассортимента спазмолитиков миотропных ЛП по виду лекарственной формы установлено, что лидером являются таблетки – 78 ЛП (35,8%), на втором месте находятся растворы для внутривенного и внутримышечного введения – 30 ЛП (13,8%) и третье место занимают растворы для инъекций – 24 ЛП (11%) (табл. 2).

Таблица 2

Структура ассортимента спазмолитиков миотропных по виду лекарственных форм на Российском фармацевтическом рынке

Лекарственная форма	Количество	Доля, %
I. Твёрдые	**123**	**56,4**
Таблетки	78	35,8
Капсулы с пролонгированным высвобождением	14	6,4
Таблетки, покрытые плёночной оболочкой	10	4,6
Суппозитории ректальные	7	3,2
Таблетки, покрытые оболочкой	6	2,8
Таблетки для рассасывания	3	1,4
Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые плёночной оболочкой	2	0,9
Капсулы	1	0,5
Гранулы для приготовления раствора для приёма внутрь [для детей]	1	0,5
Плёнки защёчные	1	0,5
II. Жидкие	**74**	**33,9**
Раствор для внутривенного и внутримышечного введения	30	13,8
Раствор для инъекций	24	11
Настойка	9	4,1
Раствор для подкожного введения	6	2,8
Капли для приёма внутрь	3	1,4
Сироп	1	0,5
Эликсир	1	0,5
III. Лекарственное растительное сырьё	**21**	**9,6**
Листья измельчённые	9	4,1
Листья-порошок	7	3,2
Плоды цельные	5	2,3
Итого...	218	100

По результатам проведённого исследования составлен макроконтур российского рынка спазмолитиков миотропных. Так, ведущую позицию среди препаратов занимает фармацевтическая группа «0050 Спазмолитики миотропные», в которой первенство по абсолютному количеству ЛП занимает МНН Дротаверин. Установлено лидерство ЛП отечественного производства из группы спазмолитики в форме таблеток. Коэффициент новизны ассортимента за период 2020 – 2024 гг. равен 38,5%. Большинство препаратов не входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения и отпускаются без рецепта врача (рис. 2).

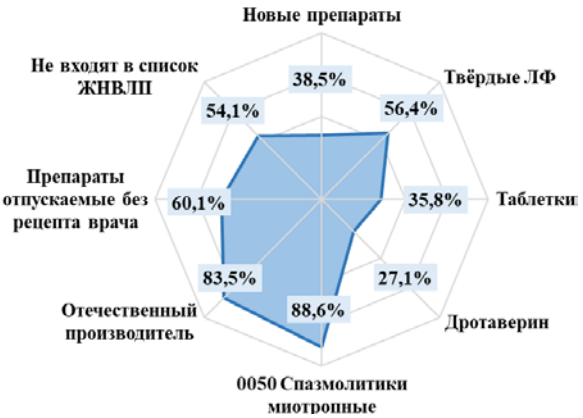


Рис. 2. Макроконтур Российского фармацевтического рынка спазмолитиков миотропных

Заключение

Фармацевтический рынок спазмолитиков миотропных достаточно разнообразен и в меньшей степени зависит от импорта (83,5% отечественных ЛП), но существует определённое количество ЛП, производство которых в России ещё не осуществляется. Высокий индекс обновления за 5 лет (38,5) свидетельствует об интенсивном развитии данного сегмента фармацевтического рынка. В качестве основной ЛФ преобладают таблетки (35,8%), в качестве доминирующего МНН по количеству зарегистрированных ЛП – дротаверин. Подавляющее количество ассортиментных позиций миотропных спазмолитиков отпускается без рецепта врача (60,1%).

Сведения об авторах статьи:

Афанасьева Татьяна Гавриловна – д.фарм.н., профессор кафедры организации фармацевтического дела, клинической фармации и фармакогнозии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. Email: blueskyatg15@mail.ru.

Морковин Вадим Андреевич – аспирант кафедры организации фармацевтического дела, клинической фармации и фармакогнозии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. Email: morozko.666@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ // Собрание законодательства РФ. – Москва, 2011. – № 48. – Ст. 6724.
2. Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи: клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – М.: Изд-во МЗРФ, 2023. – 107 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/400_2 (дата обращения: 31.12.2024).
3. Вторичная глаукома: клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – М.: Изд-во МЗРФ, 2024. – 50 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/818_1 (дата обращения: 31.12.2024).
4. Желчнокаменная болезнь: клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – М.: Изд-во МЗРФ, 2024. – 60 с. – Возрастная категория: дети. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/580_3 (дата обращения: 31.12.2024).
5. Желчнокаменная болезнь: клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – М.: Изд-во МЗРФ, 2024. – 91 с. – Возрастная категория: взрослые. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/877_1 (дата обращения: 31.12.2024).
6. Синдром раздраженного кишечника: клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – М.: Изд-во МЗРФ, 2024. – 64 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/819_1 (дата обращения: 31.12.2024).
7. Холецистит: клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – М.: Изд-во МЗРФ, 2024. – 59 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/819_1 (дата обращения: 31.12.2024).
8. Спичак, И.В. Комплексный анализ и разработка направлений оптимизации информационной деятельности аптек / И.В. Спичак, М.А. Пасечникова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 94-101.
9. Об утверждении профессионального стандарта «Провизор»: приказ Минтруда России от 09.03.2016 № 91н // Контур.Норматив [Электронный ресурс]. – 2016. – URL: https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=271217#h236 (дата обращения: 08.02.2025).
10. Об утверждении профессионального стандарта «Фармацевт»: приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 31.05.2021 № 349н // Официальный интернет-портал правовой информации [Электронный ресурс]. – 2021. – URL: http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202106290044 (дата обращения: 08.02.2025).

11. Фармацевтическое консультирование и основы рациональной фармакотерапии пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта: учебное пособие / Н. В. Изможерова, Л.И. Кадников, Е.А. Сафьяник [и др.]; [под общ. ред. Н.В. Изможеровой]; Министерство здравоохранения РФ ; Урал. гос. мед. ун-т. – Екатеринбург : УГМУ, 2023. – 206 с.
12. Гаус, О.В. Абдоминальная боль у лиц молодого возраста / О.В. Гаус, М.А. Ливзан, Д.В. Турчанинов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2021. – № 3. – С. 26-35.
13. Регистр лекарственных средств России РЛС [Электронный ресурс]. – URL: https://www.rlsnet.ru/ (дата обращения: 31.12.2024).
14. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – URL: https://www.grls.minzdrav.gov.ru (дата обращения: 31.12.2024).

REFERENCES

1. On the basics of protecting the health of citizens in the Russian Federation: Federal Law of 2011 Nov 21 No. 323-FZ. Sobranie zakonodatel'stva RF [*Collection of Legislation of the Russian Federation*]. Moscow. 2011;(48):Art. 6724. (in Russ)
2. Chronic pain syndrome (CPS) in adult patients requiring palliative care: clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow: MZRF; 2023. 107 p. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/400_2 [cited 2024 Dec 31]. (in Russ)
3. Secondary glaucoma: clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow: MZRF; 2024. 50 p. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/818_1 [cited 2024 Dec 31]. (in Russ)
4. Gallstone disease: clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow: MZRF; 2024. 60 p. Age category: children. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/580_3 [cited 2024 Dec 31]. (in Russ)
5. Gallstone disease: clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow: MZRF; 2024. 91 p. Age category: adults. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/877_1 [cited 2024 Dec 31]. (in Russ)
6. Irritable bowel syndrome: clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow: MZRF; 2024. 64 p. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/819_1 [cited 2024 Dec 31]. (in Russ)
7. Cholecystitis: clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow: MZRF; 2024. 59 p. Available from: http://disuria.ru/_ld/15/1500_kr24K81MZ.pdf [cited 2024 Dec 31].
8. Spichak IV, Pasechnikova MA. Comprehensive analysis and development of directions for optimizing the information activities of pharmacies. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. 2016;15(2):94–101. (in Russ)
9. On the approval of the professional standard «Pharmacist»: Order of the Ministry of Labor of Russia of 2016 Mar 09 No. 91n. Kontur. Normativ [Internet]. 2016 [cited 2025 Feb 08]. Available from: https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=271217#h236 (in Russ)
10. On the approval of the professional standard «Pharmacist»: Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation of 2021 May 31 No. 349n. Ofitsial'nyy internet-portal pravovoy informatsii [Official Internet Portal of Legal Information] [Internet]. 2021 [cited 2025 Feb 08]. Available from: http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202106290044 (in Russ)
11. Izmozherova NV, Kadnikov LI, Saf'yanik EA, [et al.] Farmatsevticheskoye konsul'tirovaniye i osnovy ratsional'noy farmakoterapii patsiyentov s patologiyey zheludochno-kishechnogo trakta [*Pharmaceutical counseling and the basics of rational pharmacotherapy for patients with pathology of the gastrointestinal tract*]: a training manual. Izmozherova NV, editor. Yekaterinburg: UGMU; 2023. 206 p. (in Russ)
12. Gaus OV, Livzan MA, Turchaninov DV, et al. Abdominal pain in young adults. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(3):26-35. (in Russ)
13. Register of Medicines of Russia RLS [Internet]. [cited 2024 Dec 31]. Available from: https://www.rlsnet.ru/ (in Russ)
14. State Register of Medicines [Internet]. [cited 2024 Dec 31]. Available from: https://www.grls.minzdrav.gov.ru (in Russ)

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2025-20-6-76-80
УДК 615.477.86
© Коллектив авторов, 2025

Е.И. Грибкова[1,2], Т.В. Герасимова[2], И.В. Воронович[1]

ОЦЕНКА УРОВНЯ ИНФОРМАЦИОННОЙ ВАЛИДАЦИИ ПРИ ВЫБОРЕ СРЕДСТВ МУЖСКОЙ БАРЬЕРНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ ПОТРЕБИТЕЛЯМИ В АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

[1]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», г. Москва,
[2]ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», г. Москва

Резюме

Цель. Оценка информационно-консультационной услуги при выборе потребителями средств контрацепции в аптечной организации для повышения уровня фармацевтической помощи.

Материал и методы. В рамках данного исследования были использованы следующие методы: контент-анализ научной литературы по проблеме оказания информационно-консультационной помощи при реализации товаров аптечного ассортимента, социологические методы исследования (анкетирование и интервьюирование), статистическая обработка данных, метод наблюдения. Материалами служили анкеты конечных потребителей – 197 штук; анкеты – 86 сотрудников аптечных организация. Исследование было проведено в 70 аптеках г. Москвы.

Результаты. Проведенный анализ ассортимента средств мужской барьерной контрацепции (МБК) показал, что в ассортименте преобладает продукция зарубежного производства и в качестве материала используется натуральный латекс. Опрос потребителей и сотрудников аптечных организаций по вопросам информационного сопровождения средств МБК во время покупки выявил при обслуживании разрыв первого типа согласно теории разрывов. Для снижения данного разрыва был разработан буклет, содержащий информационный блок и блок, состоящий из вопросов, которые позволяют сделать покупку комфортной для потребителя и продать необходимый товар, соответствующий требованиям потребителя.

Выводы. Результаты исследования позволяют сделать вывод о необходимости повышения эффективности информационных услуг по вопросам применения барьерной контрацепции, а также необходимости развития производства отечественных средств МБК.

Ключевые слова: контрацепция, средства мужской барьерной контрацепции, аптечный ассортимент, теория разрывов, фармацевтическое консультирование.

E.I. Gribkova, T.V. Gerasimova, I.V. Voronovich

ASSESSMENT OF THE LEVEL OF INFORMATION VALIDITY IN THE CHOICE OF MALE BARRIER CONTRACEPTION MEANS BY CONSUMERS IN A PHARMACY ORGANIZATION

Abstract

The aim of the study: Evaluation of the information and consulting service when choosing contraceptives by consumers in a pharmacy organization to improve the level of pharmaceutical care.

Material and methods. The following methods were used in this study: content analysis of scientific literature on the problem of providing information and consulting activities in the sale of pharmacy products, sociological research methods (questionnaires and interviews), statistical data processing, and an observation method. The materials were 197 questionnaires of end consumers; questionnaires - 86 employees of pharmacy organizations. The study was conducted in 70 pharmacies in Moscow.

Results and discussions. The conducted analysis of the range of male barrier contraception (MBC) products showed that the range is dominated by foreign-made products and natural latex is used as a material. A survey of consumers and employees of pharmacy organizations on issues of information support for MBC products during purchase revealed a gap in the service of the first type of gap theory. To reduce this gap, a booklet was developed containing an information block and a block consisting of questions that allow making a comfortable purchase for the consumer and selling the necessary product that meets the consumer's requirements.

Conclusion. The results of the study allow us to conclude that it is necessary to improve the efficiency of information services on the use of barrier contraception, as well as the need to develop the production of domestic MBC products.

Keywords: contraception, male barrier contraception, pharmacy assortment, gap theory, pharmaceutical consulting.

Введение

Вопросы сохранения сексуального и репродуктивного здоровья (СРЗ) населения, формирования ответственного отношения к планированию семьи и повышения качества консультирования при выборе контрацептивов приобретают все большую значимость в условиях социальной демографии во всем мире, в том числе и на территории РФ [1]. Среди различных методов предохранения от нежелательной беременности особое место занимает контрацепция, а именно – средства мужской барьерной контрацепции (МБК), совмещающие высокую эффективность, доступность и безопасность использования. Несмотря на широкое распространение презервативов, на практике наблюдаются серьезные пробелы в информации для потребителей, а также барьеры психологического и поведенческого характера, влияющие на принятие решения о покупке, что подтверждает необходимость проведения комплексной оценки маркетинговых факторов, определяющих эффективность продвижения и восприятия средств МБК на фармацевтическом рынке. Современная практика показывает, что без должного информационного и консультативного сопровождения данные изделия могут восприниматься как не-

ловкий товар, что снижает уровень их использования даже при высокой доступности их [2].

Одной из задач сотрудников аптечных организаций является предоставление информации в сфере охраны здоровья, включая аспекты контрацепции. Особенно важно информирование молодежи о современных методах контрацепции и их использовании для предупреждения незапланированной беременности, защиты репродуктивного здоровья, предупреждения распространения среди молодежи заболеваний, передающихся половым путем [3]. Сексуальное и репродуктивное здоровье является частью общего здоровья человека и зависит от его образа жизни. К важным показателям, характеризующим репродуктивное здоровье, относится доступность и использование контрацептивов.

Исследования, проведенные в рамках оценки качества информационно-консультационных услуг, предоставляемых сотрудниками аптечных организаций, выявили ряд проблем, связанных с уровнем информирования потребителей о средствах МБК как в отечественных, так и в зарубежных аптечных практиках.

Одной из проблем, возникающих при аптечном обслуживании, является анонимность. Часто отмечается отсутствие конфиденциальности при покупке МБК. Предоставление достоверной и полной информации является ключевым моментом для сознательного выбора контрацептивов. На момент исследования значительная часть сотрудников аптечных организаций не в полной мере осведомлена о тонкостях барьерной контрацепции, что приводит к недостаточному уровню информирования потребителей [2,4].

Материал и методы

В ходе исследования были использованы следующие методы: контент-анализ научной литературы по проблеме оказания информационно-консультационных услуг при отпуске средств МБК, социологические методы (анкетирование и интервьюирование), статистической обработки данных, метод наблюдения.

Исследование было разделено на несколько блоков. Первый блок был направлен на анализ ассортимента средств МБК, зарегистрированных на российском фармацевтическом рынке. Для этого была предварительно составлена база данных по зарегистрированному ассортименту. Далее был изучен ассортимент средств МБК, имеющийся в аптечных организациях, для объективного представления о структуре товарного предложения в данной категории, и дана оценка степени разнообразия в ключевых потребительских сегментах. Исследование проводилось в онлайн-формате с использованием открытых источников – сайтов аптечных организаций, каталогов интернет-аптечных организаций и регистров, разрешенных к продаже медицинских изделий. Был изучен ассортимент 70 аптечных организаций.

Продукция была проанализирована по следующим признакам:

– происхождение (отечественные и зарубежные марки);

– бренд (в том числе Durex, Contex, Masculan, Torex и др.);

– количество изделий в упаковке;

–наличие дополнительных характеристик (ароматизаторы, анатомическая форма, рельеф, сверхтонкость и т.п.).

В процессе анализа дополнительное внимание уделено наличию продукции с особыми характеристиками, такими как гипоаллергенность, экологическая упаковка, продукция без латекса и варианты для чувствительной кожи.

На следующем этапе исследования был проведен социологический опрос респондентов. Анкетирование проходило в мае–июле 2024 г. в онлайн-формате на платформе Google. При расчете репрезентативной выборки мы обозначали точность проведенного исследования - 0,95, что соответствует коэффициенту значимости Стьюдента 1,96. Максимальная ошибка исследования 10%. Размер расчетной выборочной совокупности при заданных критериях составил 97 конечных потребителей аптечных организаций. В нашем исследовании приняло участие 197 респондентов. Была разработана анкета, направленная на изучение особенностей отпуска товаров аптечного ассортимента, структурированная в 3 раздела: характеристики средств МБК, виды информации необходимые для потребителей при выборе средств МБК, необходимость разработки дополнительных информационных носителей для повышения знаний по средствам МБК.

Для статистического анализа данных использовали программу «Microsoft Excel» методом непараметрической статистики. Частоту выбора респондентами варианта ответа определяли при составлении рядов распределения для каждого вопроса.

Результаты и обсуждение

Анализ ассортимента на основании характеристик средств МБК показывает преобладание изделий из натурального латекса

(75%), также встречаются изделия из синтетического латекса (25%).

Большинство производителей (99,13%) не указывают диаметр и длину средств МБК, что затрудняет выбор подходящего средства и может привести к неудобствам или неудовлетворенности продуктом, тем самым есть риск снижения противозачаточной эффективности.

Большинство производителей не указывают количество изделий в упаковке (62%), что затрудняет выбор для потребителей. Среди средств с указанием количества наиболее часто встречаются упаковки с 3 (23%), 6 (6%) и 12 (4%) изделиями. Реже встречаются крупные упаковки, что указывает на более узкую целевую аудиторию.

На рынке доминируют известные бренды (VIZIT, Durex и Contex), предлагающие широкий ассортимент продукции, что делает их предпочтительными для большинства покупателей. Остальные марки представлены в ограниченном количестве и в основном относятся к эконом-сегменту (табл.1).

Среди стран, производящих МБК, лидирующую позицию занимает Китай (21,60%). Продукция отечественного производства занимает вторую позицию (14,81%), что свидетельствует о зависимости российского рынка от зарубежных поставок (рис.2).

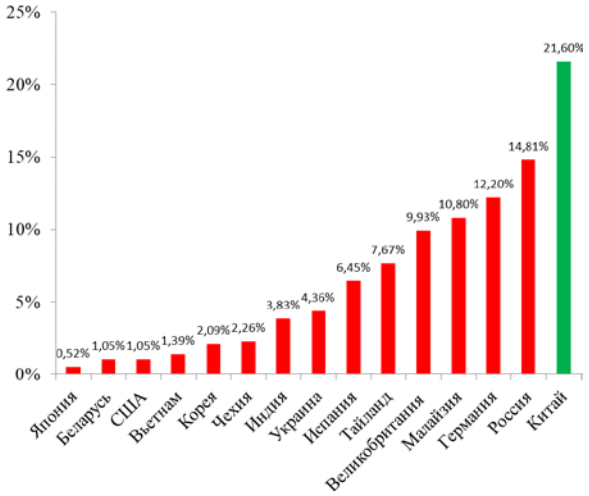


Рис. 2. Страна-производитель средств МБК

Таблица 1

Распределение средств МБК по маркам производителя

Бренд	Доля, %	Бренд	Доля, %	Бренд	Доля, %	Бренд	Доля, %
Марка не указана	27,18	Sico	1.39	LUXE	0,87	I love you	0,35
VIZIT	6,62	ON)	1,39	KONTAKT	0,87	ЭРОС	0,17
Durex	4,88	DOLPHI	1,39		0,87	НЕВАЛЯШКА	0,17
Contex	4,01	SPRING	1,22	Your Libido	0,70	Изделие № 2	0,17
Masculan	2,26	KIMONO	1,22	Sexxxyi	0,70	Sexus	0,17
Duett TM	2,26	In Time	1,22	Mister BEN	0,70	Prior	0,17
Luxe Royal	2,09	Feel	1,22	LEX	0,70	Okamoto	0,17
LifeStyle	2,09	Unilatex	1,05	Casanova Premium	0,70	Office	0,17
KING	2,09	Softex	1,05	Archer	0,70	MYSIZE	0,17
Elasun	2,09	PLAYBOY	1,05	Соблазн	0,52	LOVE	0,17
DOMINO	2,09	Parliament	1,05	Гороскоп любви	0,52	LELO HEXTM	0,17
VITALIS	1,92	Maxus	1,05	Wild Pleasure	0,52	JAM	0,17
Gartelle	1,92	Lavest	1,05	Serenity	0,52	Hungry cat	0,17
Ritex	1,74	INDIGO	1,05	Reflex	0,52	Hot baby	0,17
Like me	1,74	Dom	1,05	Erotica de Luxe	0,52	HELLO	0,17
Ganzo	1,57	Viva	0,87	Страсть	0,35	Gallant	0,17
WELOVE	1,39	R and J	0,87	Ромео и Джульета	0,35	Bolt	0,17

Основная доля продукции относится к барьерным средствам, предназначенным для предотвращения нежелательной беременности и защиты от ИППП (96,52%), что подтверждает их соответствие установленным стандартам.

Таким образом, рынок средств МБК в России характеризуется высокой концентрацией продуктов крупных международных брендов с продукцией преимущественно иностранных производителей. Важно, чтобы российский рынок развивал отечественное производство, что могло бы снизить зависимость от импорта.

Далее нами был проведен второй этап исследования, направленный на изучение потребительских предпочтений и оценки необходимости в информационном сопровождении. Большинство посетителей аптечных организаций находят информацию о МБК через родственников/коллег/друзей (29%), медицинские статьи (24%), социальные сети (18%) и блогеров (11%).

В основном потребители предпочитают покупать средства МБК онлайн (48%), в аптечных организациях (46%) и др. Основной причиной покупки МБК в аптеках является уверенность конечных потребителей в высоком качестве изучаемых медицинских изделий (45%) (рис.3).

В основном у покупателей МБК не возникает вопросов об эксплуатации изделий МБК (94%), однако 6% посетителей всё же задавали вопросы об эксплуатации.

Рис. 3. Причины выбора аптек в качестве места покупки средств МБК

Большинство посетителей аптечных организаций хотели бы, чтобы сотрудник обращал их внимание на качество МБК (31%), размер (9%), срок годности (8%), материал (8%) и т.д.

По результатам опроса потребителей нами была составлена матрица позиционирования видов информации при проведении фармацевтического консультирования во время реализации средств МБК по степени «выраженности» и «важности» (рис.4).

Рис. 4. Распределение видов информации по «выраженности» и «важности» в рамках фармацевтического консультирования при реализации средств МБК

Потребителям было предложено выбрать виды информации, которые являются для них важными при покупке средств МБК, данные виды информации фиксировались в матрице по оси «важность». Также потребители обозначали виды информации, по которым сотрудники аптечных организаций наиболее полно предоставляют информацию при реализации средств МБК. Эти виды информации распределялись по оси «выраженность».

Также нами был проведен опрос среди сотрудников аптечных организаций г. Москвы, в рамках которого были выявлены виды информации, которые представляют фармацевтические работники при отпуске средств МБК конечным потребителям. В большинстве своем (67%) сотрудников аптечных организаций считают, что для конечных потребителей при покупке средств МБК являются наиболее важными следующие виды информации: функциональные свойства средств МБК, указание наименований производителя и количество МБК в упаковке. Вид информации – «Качество» сотрудники не обозначили. Разница в знаниях сотрудников аптек о видах информации, которые нужны потребителям и важны для потребителей позволяет применить теорию разрывов А. Парасурамана, В. Зейтамла и Л. Бэрри и определить разрыв первого типа «Разница в ожиданиях потребителей» [4]. Для сокращения данного разрыва нами был разработан буклет, который выполняет двойную функцию: первая – информационная – описывает способ применения (именно тот вопрос, который больше всего вызывал трудности и смущения при покупке среди потребителей), вторая функция – предпродажная. В буклете содержится перечень вопросов, на которые потребитель отвечает письменно и отдает сотруднику аптеки. По представленным ответам фармацевтический работник отпускает средство МБК с нужными характеристиками.

Заключение

Анализ ассортимента средств МБК выявил преобладание на рынке товаров зарубежного производства и из натурального латекса. По результатам проведенного опроса конечных потребителей построена матрица позиционирования по «выраженности» и «важности» видов информации, которые необходимы для потребителей. Опрос сотрудников аптечных организациях показал несоответствие видов информации, которые важны для конечного потребителя и мнении среди сотрудников аптек о том, какие виды информации являются наиболее важными для конечного потребителя. Данное несоответствие ухудшает информационную валидацию и снижает уровень оказания информационно-консультационных услуг при отпуске средств МБК.

Сведения об авторах статьи:

Грибкова Елена Ивановна – к.фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН, доцент кафедры фармацевтической химии и организации фармацевтического дела ФФМ ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова. Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. E-mail: gribkova_ei@ pfur.ru.

Герасимова Таисия Владимировна – студент 6-го курса ФФМ отделения «Фармация» ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова. E-mail: taya.gerasimova@yandex.ru.

Воронович Игорь Владимирович – к.фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. E-mail: voronovich_ivl@pfur.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Важные вопросы при выборе гормональной контрацепции. Мифы о контрацепции [Электронный ресурс]/ В.Н. Прилепская [и др.] // Гинекология. – 2021. – №4. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/vazhnye-voprosy-pri-vybore-gormonalnoy-kontratseptsii-mify-o-kontratseptsii (дата обращения: 02.12.2024)
2. Студенческий взгляд на современную контрацепцию [Электронный ресурс]/ С.В. Копань [и др.] // Вестник ВолГМУ. – 2021. №1 (77). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/studencheskiy-vzglyad-na-sovremennuyu-kontratseptsiyu (дата обращения: 12.12.2024).
3. Пролонгированная контрацепция // [Электронный ресурс]/ А.Ю. Бирюков [и др.] // Инновационные аспекты развития науки и техники. –2021. – №9. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/prolongirovannaya-kontratseptsiya (дата обращения: 02.12.2024).
4. Стеблякова, Л.П., Маркетинг отношений: развитие теории и практики/ Л.П. Стеблякова, Е.А. Вечкинзова, Е.В. Краснов//Вестник университета. – 2023. – № 8. – С. 64-73 (дата обращения: 12.12.2024).

REFERENCES

1. Prilepskaya V.N., Bostandzhian L.L. Important questions to ask when choosing hormonal contraception. Myths about contraception. Gynecology. 2021;23(4):364-369. doi: 10.26442/20795696.2021.4.201051 (in Russ)
2. Kopan S.V. et al. Students' view of current contraception methods [Elektronnyi resurs]. Vestnik VolGMU. 2021;1(77); URL: https://cyberleninka.ru/article/n/studencheskiy-vzglyad-na-sovremennuyu-kontratseptsiyu (data obrashcheniya: 12.12.2024). (in Russ)
3. Biryukov A.Yu. [et al.] Prolonged contraception. [Elektronnyi resurs]. Innovatsionnye aspekty razvitiya nauki i tekhniki. 2021;9; URL: https://cyberleninka.ru/article/n/prolongirovannaya-kontratseptsiya (data obrashcheniya: 02.12.2024). (in Russ)
4. Steblyakova L.P., Vechkinzova E.A., Krasnov E.V. Relationship marketing: development of theory and practice. Vestnik Universiteta. 2023;(8):64-73. (In Russ.) https://doi.org/10.26425/1816-4277-2023-8-64-73 (in Russ)

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2025-20-6-81-84
УДК 615.1:658.8
© А. Яхья, И.В. Спичак, И.В. Жирова, 2025

А. Яхья, И.В. Спичак, И.В. Жирова

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННОЙ ПРОГРАММЫ ЛОЯЛЬНОСТИ ДЛЯ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ В СИРИИ

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород

Резюме

Цель. Разработка, внедрение и оценка эффективности разработанной программы лояльности, адаптированной к условиям сирийского фармацевтического рынка, а также определение её влияния на ключевые показатели деятельности аптечной организации.

Материал и методы. Программа лояльности «Клуб здоровья» была разработана на основе опроса 417 сирийских потребителей и анализа опыта российских аптечных сетей. В рамках трёхмесячного пилотного проекта оценивались оборот, средний чек, уровень удержания клиентов, привлечение новых покупателей и удовлетворённость клиентов.

Результаты. Средний дневной оборот увеличился на 7,38% (с 4,03 до 4,295 млн SYP), средний чек вырос на 26,8% (с 18500 SYP до 23450). Уровень удержания клиентов возрос с 61,0 до 65,4%, число новых покупателей увеличилось на 5,2%. Анкетирование показало, что 82% участников считают программу полезной, при этом 12% отметили недостаточную стоимость бонусных баллов.

Заключение. Разработанная программа «Клуб здоровья» продемонстрировала эффективность как инструмента повышения конкурентоспособности аптеки, так и социального механизма укрепления доверия и формирования положительного имиджа.

Ключевые слова: программа лояльности, фармацевтический рынок, Сирия, удержание клиентов, маркетинг.

A. Yehia, I.V. Spichak, I.V. Zhirova

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF A DEVELOPED LOYALTY PROGRAM FOR PHARMACY ORGANIZATIONS IN SYRIA

Abstract

Objective. To develop, implement, and evaluate the effectiveness of a loyalty program adapted to the conditions of the Syrian pharmaceutical market, as well as to determine its impact on key performance indicators of a pharmacy organization.

Material and methods. The “Health Club” loyalty program was developed based on a survey of 417 Syrian consumers and an analysis of the experience of Russian pharmacy chains. Within the framework of a three-month pilot project, turnover, average purchase size, customer retention rate, new customer acquisition, and customer satisfaction were assessed.

Results. The average daily turnover increased by 7.38% (from 4.03 to 4.295 million SYP), while the average purchase size grew by 26.8% (from 18,500 SYP to 23,450 SYP). The customer retention rate rose from 61.0% to 65.4%, and the number of new customers increased by 5.2%. A survey showed that 82% of participants considered the program useful, while 12% noted the insufficient value of bonus points.

Conclusion. The developed “Health Club” program demonstrated effectiveness both as a tool for enhancing the competitiveness of the pharmacy and as a social mechanism for strengthening trust and building a positive image.

Keywords: Loyalty program, pharmaceutical market, syria, customer retention, marketing.

Введение

В современном фармацевтическом бизнесе программы лояльности рассматриваются как один из наиболее эффективных инструментов маркетинга, направленных на формирование и поддержание долгосрочных отношений с клиентами. Их сущность заключается в создании системы взаимных обязательств между организацией и потребителем, когда регулярное обращение за товарами или услугами вознаграждается дополнительными преимуществами. С точки зрения маркетинга это не только механизм стимулирования повторных покупок, но и средство повышения удовлетворённости пациентов, укрепления доверия и улучшения репутации аптечной организации [1-2].

Структурно программы лояльности состоят из нескольких ключевых компонентов. Во-первых, это система накопления и использования бонусов, позволяющая клиенту получать ощутимые экономические выгоды. Во-вторых, сегментация участников по уровням, предполагающая предоставление дополнительных привилегий наиболее активным клиентам. В-третьих, интеграция социальных инициатив, которые усиливают восприятие аптеки как социально ориентированной организации. Немаловажным элементом является информационная составляющая: современные программы лояльности используют цифровые технологии, позволяющие не только информировать клиентов о специальных предложениях, но и собирать данные о потребительском поведении для дальнейшего анализа и оптимизации маркетинговых решений [3].

В условиях сирийского фармацевтического рынка использование подобных инструментов до настоящего времени остаётся крайне ограниченным. Социально-экономическая нестабильность, дефицит отдельных лекарственных средств и снижение покупательной способности населения определяют специфику поведения потребителей, которые,

в первую очередь, ориентируются на цену и физическую доступность препаратов. При этом предварительные наблюдения свидетельствуют, что пациенты положительно воспринимают любые механизмы, позволяющие снизить затраты, а также инициативы, направленные на поддержку хронических больных и социально уязвимых категорий. Это создаёт предпосылки для внедрения адаптированных программ лояльности, способных сочетать экономические и социальные аспекты [4-5].

Несмотря на широкую распространённость программ лояльности в развитых странах, в научной литературе практически отсутствуют исследования, посвящённые их применению в Сирии. Отсутствие данных о влиянии подобных инициатив на ключевые показатели аптечных организаций формирует научную и практическую задачу, решение которой может способствовать развитию национальной фармацевтической системы.

Цель настоящего исследования состоит в разработке и оценке эффективности программы лояльности, адаптированной к условиям сирийского фармацевтического рынка, а также в определении её влияния на объём продаж, удержание клиентов и уровень удовлетворённости покупателей.

Материал и методы

Разработка программы лояльности для сирийского фармацевтического рынка базировалась на комплексном подходе. В основу легли результаты анкетирования 417 потребителей аптечных организаций в Сирии, которые позволили выявить ключевые факторы выбора аптеки и отношение пациентов к возможным бонусным инициативам [6]. Наибольшее значение для респондентов имели экономия средств, доступность лекарственных препаратов и дополнительные формы поддержки пациентов с хроническими заболеваниями. Дополнительно был проведён сравнительный анализ программ лояльности, применяемых в российских аптечных сетях, где накопительные системы являются важным инструментом конкурентной стратегии (табл. 1) [7].

С учётом полученных данных была разработана программа лояльности «Клуб здоровья», основанная на многоуровневой системе участия. Базовый уровень (Бронза) предоставляется всем клиентам и предусматривает начисление баллов в размере 1 за каждые 1000 SYP. Конверсия составляет 1 балл = 50 SYP при оплате покупок, при этом бонусами можно покрыть до 30% стоимости чека. Серебряный уровень (Серебро) доступен постоянным клиентам, совершающим покупки на сумму от 1 000 000 SYP в течение полугода; он предусматривает дополнительное начисление 15% к стандартным бонусам, а также участие в сезонных акциях на безрецептурные препараты и косметику. Золотой уровень (Золото) предназначен для пациентов с хроническими заболеваниями или клиентов с годовыми расходами от 1 800 000 SYP; он обеспечивает 25% бонусных баллов, приоритетные скидки на жизненно важные лекарства, а также автоматизированные напоминания о приёме препаратов (СМС или WhatsApp).

Программа имеет социальный компонент: часть накопленных баллов может быть добровольно переведена в фонд поддержки социально уязвимых пациентов. Кроме того, проект разрабатывался с учётом технической и финансовой доступности: на начальном этапе возможна реализация через бумажные или виртуальные карты и локальную базу данных, а в дальнейшем – интеграция цифровых решений, таких как чат-боты и мобильные приложения.

Таблица 1

Наиболее распространённые типы программ лояльности в российских аптеках

Тип программы	Основные характеристики	Пример аптек
Баллы системы	Начисление баллов за каждую покупку; 1 балл ≈ 1 рубль; возможность обмена на скидки или товары	Аптека.ру, «Здравсити», «Будь здоров!»
Многоуровневые вознаграждения	Клиент продвигается по уровням (например, белый → черный) и получает дополнительные привилегии	«36.6», «Магнит Аптека»
Бонусы за рефералов	Начисление бонусов за приглашение друзей (например, 100 баллов за одного приглашённого)	Аптека.ру

Для оценки эффективности программы был проведён трёхмесячный пилот в аптеке города Латакии. В качестве показателей анализа рассматривались: динамика среднего дневного оборота аптеки, изменение среднего чека, уровень удержания клиентов, количество новых покупателей, структура участников программы по уровням и удовлетворённость пациентов. Данные о продажах фиксировались на основании внутренней отчётности аптеки, а оценка удовлетворённости проводилась методом анонимного анкетирования по пятибалльной шкале.

Для статистической обработки данных использовались методы описательной статистики. Рассчитывались средние значения, стандартные отклонения и относительные изменения показателей до и после внедрения программы. Сравнение средних значений проводилось с использованием критерия

Стьюдента для зависимых выборок. Различия считались статистически значимыми при уровне вероятности ошибки $p<0,05$. Обработка данных выполнялась с использованием пакета Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

В ходе трёхмесячного пилотного внедрения программы лояльности «Клуб здоровья» в аптеке г. Латакии были получены данные, подтверждающие её положительное влияние на ключевые показатели деятельности.

По итогам трёх месяцев распределение клиентов по уровням участия оказалось следующим: Бронза – 68%, Серебро – 24%, Золото – 8%. Это объясняется тем, что для перехода в более высокие категории требуется либо длительный период наблюдения, либо значительные траты, что в условиях пилота ограничивало рост доли «золотых» участников.

Средний дневной оборот аптеки увеличился с 4,03 млн. SYP до 4,295 млн. SYP, что соответствует приросту на 7,38%. Параллельно наблюдалось увеличение среднего размера чека с 18 500 SYP до 23 450 SYP.

Уровень удержания клиентов возрос с 61,0 до 65,4%, что отражает рост на 4,4 процентных пункта. Количество новых покупателей за период увеличилось на 5,2%, что подтверждает привлечение дополнительного клиентского потока. В табл. 2 представлены ключевые показатели до и после внедрения программы.

Таблица 2

Основные показатели до и после внедрения программы

Показатель	До внедрения	После внедрения	Изменение
Средний дневной оборот (SYP)	4 030 000	4 295 200	+7,38%
Средний чек (SYP)	18 500	23 450	+ 26,8%
Уровень удержания клиентов (%)	61,0	65,4	+4,4 %
Количество новых покупателей (%)	0	5,2	+5,2%

Анкетирование (n = 83) показало, что 82% респондентов оценили программу как «полезную» или «очень полезную», 71% отметили, что бонусная система стимулировала повторные покупки. Вместе с тем около 12% клиентов выразили недовольство низкой номинальной стоимостью баллов, считая, что они не всегда оказывают заметное влияние на конечную стоимость покупки.

Полученные данные свидетельствуют о том, что внедрение программы лояльности в условиях сирийского фармацевтического рынка оказывает положительное влияние как на экономические, так и на социальные показатели. Рост оборота и среднего чека подтверждает эффективность финансового механизма, а увеличение уровня удержания клиентов указывает на формирование устойчивых поведенческих паттернов у покупателей.

Важно отметить, что социальный компонент программы (возможность передачи баллов в фонд поддержки нуждающихся пациентов) способствовал формированию позитивного имиджа аптеки. Этот аспект особенно значим для сирийских условий, где пациенты ценят не только экономию, но и социальную ответственность аптечных организаций.

В целом, результаты подтверждают, что даже в условиях ограниченных ресурсов программы лояльности способны повысить эффективность аптечной организации и укрепить её имидж.

Выводы

Реализация программы лояльности «Клуб здоровья» продемонстрировала её высокую практическую значимость для сирийского фармацевтического рынка. В течение трёх месяцев пилотного внедрения удалось зафиксировать рост среднего дневного оборота, увеличение среднего чека, повышение уровня удержания клиентов и позитивное восприятие программы со стороны покупателей.

Программа показала себя не только как инструмент стимулирования продаж, но и как социально ориентированная инициатива, укрепляющая доверие пациентов и формирующая положительный имидж аптеки. Включение элементов социальной поддержки усилило значимость проекта и подтвердило важность интеграции экономических и общественных функций в рамках одной модели.

В целом, проведённая работа подтверждает, что адаптированные программы лояльности могут служить эффективным инструментом повышения конкурентоспособности аптечных организаций в Сирии, одновременно способствуя укреплению их социальной роли и долгосрочной устойчивости на рынке.

Сведения об авторах статьи:

Яхья Амер – аспирант по научной специальности 3.4.3. «Организация фармацевтического дела» НИУ БелГУ. Адрес: 308007, г. Белгород, ул. Студенческая, 14. Email: Ameryehia7@gmail.com.

Спичак Ирина Владимировна – д.фарм.н, профессор кафедры управления и экономики фармации НИУ БелГУ. Адрес: 308007, г. Белгород, ул. Студенческая, 14. Email: spichak@bsuedu.ru.

Жирова Ирина Васильевна – к.фарм.н., доцент, зав. кафедрой управления и экономики фармации НИУ БелГУ. Адрес: 308007, г. Белгород, ул. Студенческая, 14. Email: zhirova@bsuedu.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hofman-Kohlmeyer, M. Customer loyalty program as a tool of customer retention: Literature review / M. Hofman-Kohlmeyer // CBU International Conference Proceedings. – 2016. – Vol. 4. – P. 199-203.
2. Nobre, H. Loyalty programs in the pharmaceutical retail: The impact of a network loyalty program on the pharmacy loyalty / H. Nobre, C. Rodrigues // International Journal of Business Excellence. – 2018. – Vol. 14. – P. 454. – doi:10.1504/IJBEX.2018.090312.
3. Negi, M. Different kinds of Customer Loyalty Program in the UK and their effectiveness / M. Negi. – 2022. – doi:10.13140/RG.2.2.22759.78240.
4. Antakly, R. Statistical Overview of Drug Shortage in Syria / R. Antakly, F. Najjar, A. Abbood // International Journal of Advanced Pharmaceutical Sciences and Research. – 2024. – Vol. 5. – P. 1-5. – doi:10.54105/ijapsr.A4059.05011224.
5. Kutaini, D. Pharmaceutical Industry in Syria / D. Kutaini, C. Davila // Journal of Medicine and Life. – 2010. – Vol. 3. – P. 348-350.
6. Яхья, А. Методы формирования положительного имиджа фармацевтических организаций в Сирии / А. Яхья, И.В. Спичак, И.В. Жирова // Мат-лы IV Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной фармации». – Воронеж, 2025.
7. Amer, Y. Studying the loyalty programs in the Russian pharmaceutical market / Y. Amer, I.V. Spichak, I.V. Zhirova // Proceedings of the VI International Symposium «Innovations in Life Sciences». – Белгород, 2025. – С. 437.

REFERENCES

1. Hofman-Kohlmeyer M. Customer loyalty program as a tool of customer retention: Literature review. CBU Int Conf Proc. 2016;4:199–203. (in Engl)
2. Nobre H., Rodrigues C. Loyalty programs in the pharmaceutical retail: The impact of a network loyalty program on the pharmacy loyalty. Int J Bus Excell. 2018;14:454. (in Engl) doi:10.1504/IJBEX.2018.090312.
3. Negi M. Different kinds of customer loyalty program in the UK and their effectiveness. 2022. (in Engl) doi:10.13140/RG.2.2.22759.78240.
4. Antakly R., Najjar F., Abbood A. Statistical overview of drug shortage in Syria. Int J Adv Pharm Sci Res. 2024;5:1–5. (in Engl) doi:10.54105/ijapsr.A4059.05011224.
5. Kutaini D., Davila C. Pharmaceutical industry in Syria. J Med Life. 2010;3:348–50. (in Engl)
6. Yakhya A., Spichak I.V., Zhirova I.V. Metody formirovaniya polozhitel'nogo imidzha farmatsevticheskikh organizatsiy v Sirii (Methods of forming a positive image of pharmaceutical organizations in Syria). In: Materialy IV Mezhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Aktual'nye voprosy sovremennoy farmatsii»; 2025; Voronezh. (In Russ).
7. Amer Y., Spichak I.V., Zhirova I.V. Studying the loyalty programs in the Russian pharmaceutical market. In: Proceedings of the VI International Symposium «Innovations in Life Sciences»; 2025; Belgorod. p. 437 (in Engl)

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2025-20-6-85-89
УДК 617:355.424.8:616-001.4-082
© Коллектив авторов, 2025

Ю.И. Бровко[1], В.М. Тимербулатов[2], С.А. Исламов[2],
В.В. Викторов[2], Ю.В. Гриценко[1], А.И. Спинко[1], В.У. Сатаев[4], Д.Ю. Ряполов[3]

РАБОТА ВЫЕЗДНОГО ВОЕННОГО ГОСПИТАЛЯ В ЗОНЕ СПЕЦИАЛЬНОЙ ВОЕННОЙ ОПЕРАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ВОЕННОСЛУЖАЩИМ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

[1]ФГКУ «39 Отдельный медицинский отряд (аэромобильный) воздушно-десантных войск» Минобороны России
[2]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа
[3]ФГБУ «НМИЦ ВМТ имени А.А. Вишневского» МО РФ, г. Красногорск
[4]Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Казань

Резюме

В статье дана характеристика работы 39-го Отдельного медицинского отряда (аэромобильного) воздушно-десантных войск» Минобороны России в зоне Специальной военной операции (СВО) по оказанию медицинской помощи раненым.

Цель. Оптимизация медицинской помощи раненным на этапах медицинской эвакуации с учетом современных средств поражения и условий боевой и медицинской обстановки.

Авторами сделан особый акцент на необходимость организации медицинской эвакуации с последовательным оказанием помощи на разных этапах и стандартизацией медицинских протоколов для всех звеньев медслужбы. Проведен сравнительный анализ результатов, полученных в зоне СВО, и результатов, полученных в войнах и локальных конфликтах (Великая Отечественная война 1941-1945 гг., война в Афганистане 1979-1985 гг., вооруженный конфликт в Чеченской Республике в 1994-1996 гг., контртеррористические операции в 1999-2002 гг.). Использование новых хирургических технологий позволяет сохранить жизнь раненого и провести полноценную медицинскую реабилитацию.

Ключевые слова: минно-взрывные повреждения, огнестрельные повреждения, медицинская сортировка, выездной военный госпиталь, транспортировка раненых, военнослужащие, специальная военная операция.

Yu.I. Brovko, V.M. Timerbulatov, S.A. Islamov,
V.V. Viktorov, Yu.V. Gritsenko, A.I. Spinko, V.U. Sataev, D.Yu. Ryapolov

OPERATION OF A MOBILE MILITARY HOSPITAL IN THE SPECIAL MILITARY OPERATION ZONE TO PROVIDE MEDICAL CARE TO MILITARY PERSONNEL OF THE RUSSIAN FEDERATION

Abstract

This study characterizes the operations of a 39th Separate Medical Detachment (airmobile) of the Airborne Troops of the Russian Ministry of Defense in the Special Military Operation (SMO) zone.

The research aims to optimize medical care for casualties across evacuation stages, accounting for modern weaponry and current combat-medical conditions. The authors emphasize two critical aspects: Implementing phased medical evacuation with sequential care provision, standardizing medical protocols across all echelons of care. A comparative analysis was conducted between SMO outcomes and historical data from: The Great Patriotic War (1941-1945), The Soviet-Afghan War (1979-1985), The Chechen conflict (1994-1996) and North Caucasus counterterrorism operations (1999-2002). The study demonstrates how modern surgical technologies significantly improve both survival rates and comprehensive medical rehabilitation outcomes for casualties.

Keywords: mine explosion damage, gunshot damage, medical triage, field military hospital, transportation of wounded, military personnel, special military operation.

Введение

Для повышения эффективности деятельности отдельных медицинских отрядов (ОМЕДО) в боевых условиях требуется строгое соблюдение единой военно-медицинской доктрины. Она должна регламентировать оказание медицинской помощи раненым в сложной оперативной обстановке и включать следующие ключевые положения: единые принципы организации медицинской службы, направленные на спасение жизни, ускоренное лечение и восстановление боеспособности раненых; унифицированные подходы к лечебно-эвакуационным мероприятиям; стандартизированные методы работы медицинского персонала в полевых условиях, включая рациональное использование ресурсов и адаптацию тактики в зависимости от оперативной и медицинской обстановки [2].

Система оказания медицинской помощи раненым базируется на этапном лечении, в рамках которого «раненый получает хирургическое пособие и эвакуируется от линии фронта на расстояние, которое максимально

способствует сохранению его здоровья» [1,2]. Многочисленные исследования подтверждают, что санитарные потери напрямую зависят от характера боевых действий и применяемых видов вооружения. При этом объёмы санитарных потерь в крупномасштабных и локальных конфликтах существенно различаются. Например, в период Великой Отечественной войны (1941-1945 гг.) из полка в ходе наступательной операции выбывало от 2 до 20% личного состава в сутки, что приводило к поступлению до 500 раненых на медицинский пункт и до 1000-2000 раненых в медико-санитарный батальон дивизии. В локальных конфликтах последних десятилетий (Афганистан, 1979-1989; Северный Кавказ, 1994-1996, 1999-2002) суточный поток раненых в отдельные медицинские батальоны (ОмедБ) и медицинские отряды специального назначения (МОСН) редко превышал 50-100 человек [3,4,9].

Анализ исторического опыта свидетельствует, что организация медицинской помощи в условиях военных действий базируется на принципах этапности, лечения и эвакуации. Этот процесс является сложным и зачастую продолжительным, поскольку его реализация зависит от оперативной обстановки. В большинстве случаев исчерпывающая медицинская помощь не может быть оказана непосредственно на месте ранения или в кратчайшие сроки, что требует постепенного, преемственного и дифференцированного подхода на различных этапах лечения [3,4,9].

Проведенный анализ данных свидетельствует, что в современных условиях развития военной медицины ключевыми факторами, определяющими структуру и объем санитарных потерь, выступают следующие аспекты:

- изменение характера и тяжести боевых поражений: применение современных средств поражения (кассетных боеприпасов, беспилотных авиационных комплексов) обусловливает рост частоты множественных и сочетанных повреждений;
- увеличение доли минно-взрывных травм, характеризующихся тяжелыми повреждениями опорно-двигательного аппарата и полостными ранениями;
- использование «нелетальных» методов воздействия (психологических операций, кибернетических атак) способно косвенно изменять структуру санитарных потерь;
- появление новых нозологических форм боевой патологии, связанной с воздействием высокоточного оружия и кинетических систем поражения.

Указанные изменения непосредственно влияют на количественные и качественные показатели санитарных потерь, что диктует необходимость совершенствования системы военно-медицинского обеспечения с учетом новых вызовов [5,6].

Цель исследования – изучить эффективность и особенности работы 39-го Отдельного медицинского отряда (аэромобильного) воздушно-десантных войск Минобороны России в условиях СВО на основе статистических данных.

Результаты и обсуждения

В 2022-2024 гг. в зоне специальной военной операции 39-й Отдельный медицинский отряд (аэромобильный) воздушно-десантных войск Минобороны России обеспечивал выполнение приоритетных задач по эвакуации раненых и больных из медицинских подразделений или непосредственно из районов массовых санитарных потерь. Были осуществлены прием, регистрация, медицинская сортировка, оказана первая врачебная, квалифицированная и ранняя специализированная медицинская помощи в установленном объеме; проведено лечение раненых и больных со сроками выздоровления до 14 суток. За данный период было госпитализировано 61% раненых, отправлено на амбулаторное долечивание – 38%, отказались от госпитализации – 1% (рис. 1).

Из общего числа госпитализированных количество пациентов с ранениями и травмами составило 90,8%, с соматическими заболеваниями – 9,2%.

На рис. 2 представлена структура минно-взрывных и огнестрельных ранений по органам и системам в процентах.

Рис.1. Распределение пациентов в зависимости от вида проводимого лечения

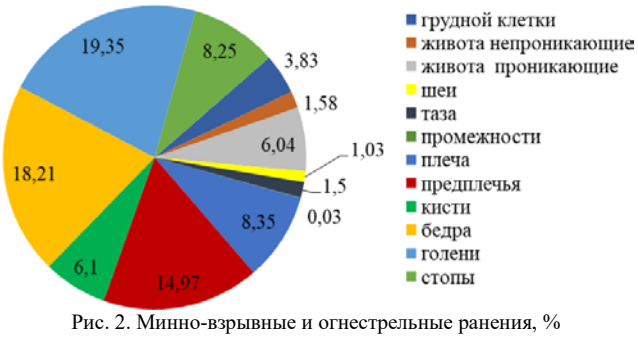


Рис. 2. Минно-взрывные и огнестрельные ранения, %

Основной причиной черепно-мозговых травм (ЧМТ) стали поражения, вызванные взрывными боеприпасами, среди которых закрытые черепно-мозговые травмы (ЗЧМТ) и сотрясения головного мозга составили 3,78% случаев, а акустическая травма (баротравма) – 1,32%. Раненые с тяжелыми ЧМТ незамедлительно направлялись в нейрохирургическое отделение клинической больницы для оказания специализированной хирургической помощи.

Также оказывалась медицинская и консультативная помощь военнослужащим с соматическими заболеваниями, включая болезни органов дыхания (пневмонии, бронхиты) – 1,26%, грыжи (паховые, грыжи белой линии живота) – 0,35%, флегмоны – 0,9%, заболевания ЖКТ (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастриты) – 0,64%, остеоартрозы – 1,96%, ОРВИ – 0,25%, вирусные гепатиты В и С – 0,29%, психические расстройства – 0,15%, интоксикации и отравления – 0,16%.

Оказание медицинской и хирургической помощи военнослужащим осуществлялось с учетом специфики боевых действий и в рамках военно-медицинской доктрины, направленной на сохранение жизни, восстановление здоровья и боеготовности личного состава, и указаниям по военно-полевой хирургии, утвержденным начальником Главного военно-медицинского управления, методическим рекомендациям по лечению боевой хирургической травмы МО РФ [12,13]. В связи с массовым поступлением раненных и гражданских лиц были привлечены прикомандированные гражданские врачи, имеющие опыт оказания квалифицированной и специализированной помощи при медицине катастроф.

В аэромобильном военном госпитале проведено 3686 оперативных вмешательств, из них – экстренных 2743, плановых – 943. На рис. 3 представлены количество и виды экстренных оперативных вмешательств. Некоторым раненым было проведено несколько оперативных вмешательств в связи с сочетанным характером повреждений различных органов и систем. Кроме того, в экстренном порядке были прооперированы 22 пациента с острым аппендицитом.

Рис. 3. Количество и виды оперативных вмешательств по экстренным показаниям

После проведения необходимого обследования и предоперационной подготовки были осуществлены следующие хирургические вмешательства: вторичная хирургическая обработка раны – 592, наложение VAK-систем – 138, артроскопические операции – 32, грыжесечение с пластикой – 114, флебоэктомия 45, офтальмологические операции – 19, ЛОР-операции – 4, вправление вывихов – 9, удаление металлоконструкций – 11, кожная пластика и закрытие дефектов – 7.

Кроме того, мы провели сравнение огнестрельных повреждений по органам и системам с данными литературы о повреждениях, полученных во время Великой Отечественной войны 1941-1945 гг., войны в Афганистане 1979-1985 гг., в вооруженном конфликте в Чеченской Республике в 1994-1996 гг. и контртеррористических операциях в 1999-2002 гг. (см. таблицу).

Из таблицы следует, что полученные данные согласуются с данными многих иссле-

дователей [3-5,10,11]. Однако существуют различия в количестве ранений головы (в 2-4 раза), что, по-видимому, связано с использованием военнослужащими современных средств защиты. Военнослужащие с тяжелыми проникающими и непроникающими ранениями головы направлялись в специализированные нейрохирургические стационары и госпитали.

Медицинская эвакуация проводилась, согласно военно-медицинской доктрине и указаниям по военно-полевой хирургии, утвержденными начальником Главного военно-медицинского управления, а также согласно методическим рекомендациям по лечению боевой хирургической травмы МО РФ [12,13].

Таблица

Структура боевых травм в военных конфликтах

Локализация повреждений	ВОВ (1941-1945 гг.), %	Война в Афганистане (1979-1985 гг.), %	Вооруженный конфликт в Чечне (1994-1996 гг.) КТО в 1999-2002 гг., %	СВО (собственные данные), 2022-2025 гг., %
Непроникающие ранения головы	17,3	10,1	18,4	4,2
Грудной клетки	5-12	6-10,2	4-11,3	3,83
Живота	1,9-5	5.8-8,0	4,7-4,9	7,62
Таза	5-7	2-3,5	3,5-4,8	1,5
Шеи	0,5-1,7	2	2,3	1,03
Конечностей	70,8	58,9	47,0	72,48

Соблюдение и своевременное выполнение вышеназванных указаний и методических рекомендаций являются важным компонентом системы лечебно-эвакуационного обеспечения войск (сил) в ходе боевых действий. Данная система представляет собой комплекс войсковых, медицинских и технических мероприятий, обеспечивающих быстрейшую доставку раненых на этапы медицинской эвакуации для своевременного оказания необходимой медицинской помощи и хирургического лечения. Оптимальные сроки оказания первой врачебной помощи составляют 1 час после ранения, неотложной квалифицированной хирургической помощи – 2 часа после ранения, срочных мероприятий по квалифицированной хирургической помощи – 4 часа и отсроченных мероприятий – 24 часа после ранения. Эвакуация раненых осуществлялась штатными и приданными санитарными транспортными средствами, а также транспортными средствами общего назначения, лежа на носилках или сидя, в зависимости от тяжести состояния, характера и локализации ранения.

Таким образом, сокращение сроков оказания специализированной помощи напрямую снижает смертность при тяжелых травмах. В боевых условиях критически важны: экстренная помощь на месте, быстрая эвакуация и работа выездных госпиталей с современным оснащением и подготовленными специалистами.

Выводы

Анализ данных 39-го Отдельного медицинского отряда ВДВ показал преобладание поражений верхних и нижних конечностей в структуре преобладающих на СВО минно-взрывных ранений, полученных в результате применения современных средств поражения (кассетных боеприпасов, беспилотных авиационных комплексов) и характера боевых действий.

Повышение эффективности работы подвижных госпиталей в зоне СВО может быть достигнуто путем привлечения гражданских специалистов в области медицины катастроф, важным профессиональным качеством которых является психологическая устойчивость в экстремальной обстановке.

Сокращение сроков эвакуации и оперативность оказания первой помощи являются определяющими факторами выживаемости раненых. Использование передовых хирургических методов не только увеличивает шансы на спасение жизни, но и создает основу для успешной последующей реабилитации раненых.

Сведения об авторах статьи:

Бровко Юрий Игоревич – гвардии подполковник медицинской службы, начальник отряда, выездной военный госпиталь Министерства обороны России. Адрес: г. Тула (засекречено).

Тимербулатов Виль Мамилович – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой хирургии и эндоскопии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. Тел. 8(347)272-11-60, E-mail: bashsmu@yandex.ru.

Исламов Салават Ахметнурович – к.м.н., доцент кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: islamovsalavat@rambler.ru.

Викторов Виталий Васильевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской педиатрии и неонатологии, проректор по региональному развитию здравоохранения ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3.

Гриценко Юрий Владимирович – гвардии майор, начальник хирургического отделения (медицинского усиления), выездной военный госпиталь выездной военный госпиталь Министерства обороны России. Адрес: г. Тула (засекречено).

Спинко Алексей Игоревич – гвардии капитан медицинский службы, старший ординатор хирургического отделения (медицинского усиления), выездной военный госпиталь Министерства обороны России. Адрес: г. Тула (засекречено).

Сатаев Валерий Уралович – д.м.н., профессор кафедры урологии, нефрологии и трансплантологии КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 36. E-mail: sataev.valery@gmail.com.
Ряполов Дмитрий Юрьевич – подполковник медицинской службы, начальник травматологического отделения филиала N4 ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А. А. Вишневского» Минобороны России. Адрес: 143420, г. Красногорск, п. Новый, 1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лемешкин, Р. Н., Гоголевский, А. С., Черный, А. Ж., Блинов, В. А., Черный, А. А., Данилов, Д. М. Экстремальная медицина: электронное учебное издание / Санкт-Петербург: ВМедА им. С. М. Кирова МО РФ, 2017 // ВМедА им. С. М. Кирова МО РФ – URL: http://www.extmed.ru (дата обращения: 29.04.2025).
2. Тришкин, Д. В., Крюков, Е. В., Чуприна, А. П., Котив, Б. Н., Самохвалов, И. М., Есипов, А. В. Методические рекомендации по лечению боевой хирургической травмы // Министерство обороны Российской Федерации, Главное военно-медицинское управление. – М.: Изд-во МО РФ. – 2022. – С. 7.
3. Самохвалов, И. М., Бадалов, В. И., Борисов, М. Б., Петров, А. Н., Денисенко, В. В., Рева, В. А., Гребнев, А. Р., Ганин, Е. В. Военно-полевая хирургия. Боевая травма конечностей / под ред. И.М. Самохвалова. Главы 2, 4, 15. – СПб, 2021. – 680 с.
4. Гуманенко, Е. К., Самохвалов, И. М., Бояринцев, В. В., Озерецковский, Л. Б. Военно-полевая хирургия локальных войн вооруженных конфликтов. Руководство для врачей / под ред. Е.К. Гуманенко, И.М. Самохвалова. – СПб: Изд-во Фолиант, 2011. – 550 с.
5. Военно-полевая хирургия: учебник / под ред. И.М. Самохвалова. – СПб: ВМедА, – 2021. – С.91-97
6. Петров, Ю. В. Характеристика санитарных потерь хирургического профиля в современных военных конфликтах: автореферат дис. кандидата медицинских наук / Петров Ю. В. – СПб. – 2016 – С. 7.
7. Журавлев, В. К. Современные подходы к расчету санитарных потерь: опыт медицинских служб вооруженных сил США и Великобритании // Военно-медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 56-57.
8. Синопальников, И. В. Санитарные потери советских войск во время войны в Афганистане (Сообщение второе) // И.В. Синопальников // Военно-медицинский журнал. – 2000. – Т. 321, № 3. – С. 4-9.
9. Полушин Ю.С. Взрывные поражения (лекция)// Вестник анестезиологии и реаниматологии – 2022.– Т.19, №6. С6-17.
10. Шелепов, А. М., Костенко, Л. М., Бабенко, О. В. Организация и тактика медицинской службы / под ред. И.М. Чижа. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2005 – С. 291-292.
11. Чиж, И. М., Ларьков, А. А., Шелепов, А. М., Русев, И. Т. Итоги медицинского обеспечения объединенной группировки войск в контртеррористической операции на Северном Кавказе в 1999-2002 годах // Военно-медицинский журнал. – 2003. – Т. 324, № 10. – С. 4-12.
12. Указания по военно-полевой хирургии. Утверждены начальником Главного военно-медицинского управления МО РФ – М., 2020. – С.18-29.
13. Методические рекомендации по лечению боевой хирургической травмы. – М.: Изд-во МО РФ, 2022. – С 12-30.

REFERENCES

1. Lemeshkin, R. N., Gogolevsky, A. S., Cherny, A. Zh., Blinov, V. A., Cherny, A. A., Danilov, D. M. Extreme Medicine: An Electronic Textbook / St. Petersburg: S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 2017 // S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation – URL: http://www.extmed.ru (date of access: 29.04.2025).(In Russ.).
2. Trishkin, D. V., Kryukov, E. V., Chuprina, A. P., Kotiv, B. N., Samokhvalov, I. M., Esipov, A. V. Methodological Recommendations for the Treatment of Combat Surgical Trauma. Ministry of Defense of the Russian Federation, Main Military Medical Directorate. Moscow.2022: 7. (In Russ.).
3. Samokhvalov, I. M., Badalov, V. I., Borisov, M. B., Petrov, A. N., Denisenko, V. V., Reva, V. A., Grebnev, A. R., Ganin, E. V. Military Field Surgery. Combat Trauma of the Extremities. Edited by I. M. Samokhvalov. Chapters 2, 4, 15. St. Petersburg. 2021: 680 p. (In Russ.).
4. Gumanenko, E. K., Samokhvalov, I. M., Boyarintsev, V. V., Ozeretskovsky, L. B. Military Field Surgery of Local Wars and Armed Conflicts. A Manual for Physicians / Edited by E. K. Gumanenko, I. M. Samokhvalov. Saint Petersburg, 2011: 550 p. (In Russ.).
5. Military field surgery: textbook / edited by I.M. Samokhvalov. Saint Petersburg: Military Medical Academy. 2021: 91-97. (In Russ.).
6. Petrov, Yu. V. Characteristics of sanitary losses of the surgical profile in modern military conflicts: abstract of the dissertation of candidate of medical sciences. Saint Petersburg. 2016: 7. (In Russ.).
7. Zhuravlev, V. K. Modern approaches to calculating sanitary losses: the experience of the medical services of the armed forces of the USA and Great Britain. Military Medical Journal. 2014; (1): 56-57. (In Russ.).
8. Sinopalnikov, I. V. Sanitary losses of Soviet troops during the war in Afghanistan (Second message). Military Medical Journal. 2000; 321 (3): 4-9. (In Russ.).
9. Polushin Yu.S. Explosive lesions (lecture) // Bulletin of anesthesiology and resuscitation. 2022;19(6): 6-17. (In Russ.).
10. Shelepov, A. M., Kostenko, L. M., Babenko, O. V. Organization and tactics of medical service / Ed. by Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Professor I.M. Chizh. – St. Petersburg: OOO Izdatelstvo Foliant, 2005: 291-292. (In Russ.).
11. Chizh, I. M., Larkov, A. A., Shelepov, A. M., Rusev, I. T. Results of medical support of the joint group of troops in the counter-terrorist operation in the North Caucasus in 1999-2002. Military Medical Journal. 2003; 324 (10): 4-12. (In Russ.).
12. Instructions for military field surgery. Approved by the Head of the Main Military Medical Directorate of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow 2020: 18-29. (In Russ.).
13. Metodicheskie rekomendatsii po lecheniyu boevoj khirurgicheskoj travmy (Methodological recommendations for the treatment of combat surgical trauma). Moscow, 2022:12-30. (In Russ.).

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2025-20-6-90-96
УДК 616.12-008.315-085.214.2.06
© Коллектив авторов, 2025

В.М. Юнусов, И.Е. Николаева,
Э.И. Гиниятуллина, А.А. Шайдуллина, В.Р. Валитов, Д.В. Юнусов

ЛЕЧЕНИЕ СЛОЖНОГО НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр», г. Уфа

Резюме

Послеоперационные тахиаритмии представляют собой актуальную проблему в кардиохирургической практике. У пациентов после коронарного шунтирования такие аритмии, как частая желудочковая экстрасистолия, фибрилляция и трепетание предсердий, значительно ухудшают прогноз, снижают эффективность оперативного вмешательства и повышают риск осложнений.

Целью данной публикации является демонстрация успешного применения антиаритмического препарата класса IC – лаппаконитина гидробромида (Аллапинина) – для купирования аритмогенного шторма у пациента после хирургической реваскуляризации миокарда.

Результаты. На фоне стандартной терапии, включающей амиодарон и β-адреноблокаторы, стойкого клинического эффекта достигнуто не было. Назначение лаппаконитина гидробромида в дозе 25 мг трижды в сутки привело к нормализации ритма и стабилизации гемодинамики.

Выводы. Представленный клинический случай подчёркивает потенциал лаппаконитина как эффективной альтернативы при лечении жизнеугрожающих нарушений ритма в периоперационном периоде хирургической реваскуляризации миокарда.

Ключевые слова: аритмия, аортокоронарное шунтирование, лаппаконитин, антиаритмическая терапия, клинический случай.

V.M. Yunusov, I.E. Nikolaeva,
E.I. Giniyatullina, A.A. Shaidullina, V.R. Valitov, D.V. Yunusov

TREATMENT OF COMPLEX CARDIAC ARRHYTHMIA AFTER SURGICAL MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

Abstract

Postoperative tachyarrhythmias are a relevant problem in cardiac surgery. In patients after coronary artery bypass grafting, arrhythmias such as frequent ventricular extrasystoles, atrial fibrillation, and atrial flutter significantly worsen the prognosis, reduce the effectiveness of surgical intervention, and increase the risk of complications.

The purpose of this publication is to demonstrate the successful use of an antiarrhythmic drug of IC class - lappaconitine hydrobromide (Allapinin) to treat an arrhythmogenic storm in a patient after surgical myocardial revascularization.

Results. Standard therapy, including amiodarone and β-blockers, did not produce a lasting clinical effect. However, administration of lappaconitine hydrobromide at a dose of 25 mg three times a day led to the normalization of the patient's rhythm and the stabilization of their hemodynamics.

Conclusions. The presented clinical case highlights the potential of lappaconitine as an effective alternative in the treatment of life-threatening arrhythmias in the perioperative period of surgical myocardial revascularization.

Keywords: arrhythmia, coronary artery bypass grafting, lappaconitine, antiarrhythmic therapy, case report.

Введение

Послеоперационный период после коронарного шунтирования (КШ) опасен возможностью возникновения тяжелых нарушений ритма сердца, например, тахиаритмией. Согласно данным литературы, частота встречаемости тахиаритмий (в первую очередь, желудочковых экстрасистолий и фибрилляции предсердий) после коронарного шунтирования достигает, по данным различных источников, до 40%, причем большинство эпизодов их возникновения приходится на первые 72 часа послеоперационного периода [1-3]. Причины развития тахиаритмий в послеоперационном периоде неоднородны и обусловлены взаимодействием различных патофизиологических механизмов. Понимание этих процессов лежит в основе своевременного принятия клинических решений с пересмотром в пользу альтернативных стратегий при неэффективности стандартной терапии. В зарубежных и отечественных клинических рекомендациях указывается, что у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью для контроля ритма предпочтительно использовать стандартную антиаритмическую терапию, в которую входят амиодарон и β-блокаторы [4-7]. Однако в ряде случаев, особенно связанных с возникновением сложных нарушений ритма сердца, классические схемы могут оказаться неэффективными. Это и явилось определяющим в данном клиническом случае. Описанный случай дополнительно подчеркивает потенциал использования обоснованных альтернативных решений в сложных клинических ситуациях и необходимость индивидуального подхода к лечению послеоперационных нарушений ритма.

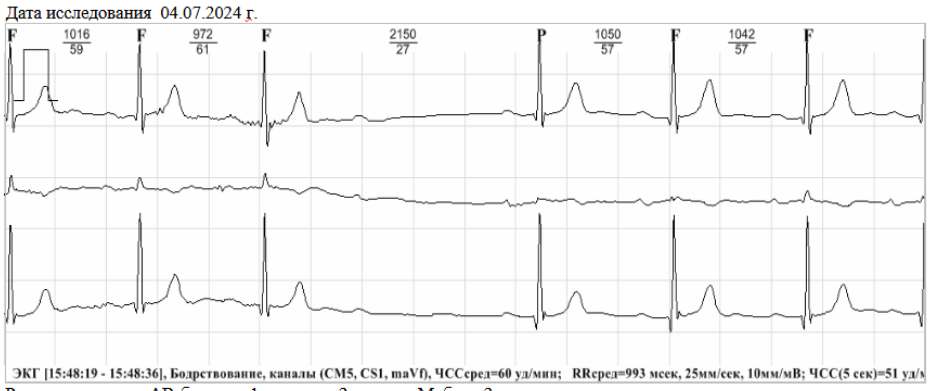
Клинический случай

Пациентка, 77 лет, поступила в кардиохирургическое отделение №3 ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр» в плановом порядке для проведения хирургической реваскуляризации миокарда. Основной диагноз при поступлении: ИБС: Стенокардия напряжения ФК. 3. Коронароангиография

(КАГ) 02.07.2024 г. Осложнения: ХСНсФВ (65%) стадия 1. Одиночные и парные наджелудочковые экстрасистолы, одиночные, в том числе интерполированные желудочковые экстрасистолы. Эпизод АВ-блокада 1-2 степени Мобитц-2 по холтеровскому монитору (ХМ-ЭКГ). Сопутствующее заболевание: Гипертоническая болезнь 3 стадии, степень достигнута, риск 4 (очень высокий). Гиперхолестеринемия. Анемия легкой степени. Атеросклероз. Синдром Такаясу. Стеноз сонных артерий с обеих сторон. Хроническое нарушение мозгового кровообращения (ХНМК) 1.

Несмотря на проведение оптимальной медикаментозной терапии, пациентка продолжала предъявлять жалобы на эпизоды стенокардии при минимальной физической нагрузке, что свидетельствовало о сохраняющейся миокардиальной ишемии.

Сопутствующая патология: Гипертоническая болезнь 3 стадии с многолетним течением и необходимостью постоянного приема антигипертензивных препаратов. Из анамнеза известно, что в течение последних лет также наблюдались нарушения ритма и проводимости, подтвержденные амбулаторным холтеровским мониторированием, (одиночные и парные наджелудочковые экстрасистолы, интерполированные желудочковые экстрасистолы, атриовентрикулярная блокада I степени, а также эпизод AV-блокады II степени типа Мобитц II) (рис. 1).



Регистрировались АВ-блокады 1степени и 2 степени Мобитц 2.
Зарегистрированы 2 паузы длительностью более 1800 мс, максимальный RR 2562 мс

Рис.1. ХМ–ЭКГ. Нарушения ритма сердца у пациентаки в анамнезе

Данные ЭХО КГ: Конечный диастолический размер (КДО) – 5,0 см; межжелудочковая перегородка (МЖП) – 0,9 см; конечно-систолический размер (КСР) – 3,4 см; задняя стенка левого желудочка (ЗСЛЖ) – 0,9 см; правый желудочек (ПЖ) – 2,3 см; TAPSE 2,0; фракция выброса (ФВ) – 65%; аорта (Ао) – 3,5 см; фракция укорочения (ФУ) – 36%; ударный объем (УО) – 96 мл; левое предсердие (ЛП) – 6,0х4,0 см; индекс V – 39,4 мл/м^2; правое предсердие (ПП) – 4,8х3,4 см; конечно-диастолический объем (КДО) – 146 мл; нижняя полная вен (НПВ) – 1,6 см, коллаб. более 50%; АоК – ФК 1,8 см, створки уплотнены, фиброз, кальциноз 1-2 степени, подвижность несколько ограничена, градиент давления (ГД) – 22/9 мм. рт. ст.; митральный клапан (МК) – створки уплотнены, участки фиброза, подвижность не ограничена. Трикуспидальный клапан (ТК) без особенностей. Легочная артерия (ЛА) не расширена, диаметр ствола 2,3 см. Клапан лёгочной артерии без особенностей, ГД 6 мм. рт. ст. Расчетное давление правого желудочка (РДПЖ) – 26 мм. рт. ст.

Данные ультразвукового дуплексного сканирования магистральных артерий головы: слева – стеноз устья внутренней сонной артерии (ВСА) 50%. Справа – стеноз устья подключичной артерии (ПкА) 45%, стеноз каротидной бифуркации (КБ) 40-45% с распространением на устье и проксимальный отдел внутренней сонной артерии 65% (линейная скорость кровотока (ЛСК) ВСА 157 см/сек.). Диаметр позвоночной артерии (ПА): слева – 4,0 мм, справа – 3,8 мм. Кровотоки антеградные, симметричные.

Данные коронароангиографии: ствол левой коронарной артерии (ЛКА): контуры неровные, гемодинамически значимых стенозов нет. Передняя межжелудочковая артерия (ПМЖА): стеноз в средней трети до 75-80%. Диагональная ветвь – 1 (ДВ): стеноз устья до 35-40%. Стеноз в верхней трети до 50-55%. Огибающая артерия (ОА): стеноз устья верхней трети до 35-40%. Правая коронарная артерия (ПКА): стеноз в средней трети до 80-85%. Заднебоковая ветвь (ЗБВ): протяженный стеноз устья верхней трети с максимальным участком стеноза до 95%, в дистальном русле определяется конкурирующий кровоток за счет межсистемных коллатералей.

По результатам коронароангиографии установлены абсолютные показания к проведению коронарного шунтирования (КШ).

Пациентке было выполнено коронарное шунтирование в плановом порядке (Аорто Т-образный графт аутовена – задняя межжелудочковая артерия (ЗМЖА), внутригрудная артерия (ВГА)–ПМЖА).

В 1-е сутки послеоперационного периода в отделении реанимации у пациентки отмечалась частая желудочковая экстрасистолия. Несмотря на наличие аритмии, гемодинамика оставалась стабильной, отлучение от ИВЛ произведено своевременно. Антиаритмическая терапия не проводилась, так как имеющееся нарушение ритма на гемодинамику не влияло (рис. 2).

На 2-е сутки послеоперационного периода отмечались нарастающие признаки психомоторного возбуждения. Rass + 2 балла. В связи с этим была подключена медикаментозная седация. Пациентка переведена на неинвазивную ИВЛ. Гемодинамика поддерживалась инотропной поддержкой. АД 90/60 мм. рт. ст. Дофамин до 8 мкг/кг/мин. Ритм оставался синусовым ЧСС до 50 с желудочковыми экстрасистолами по типу бигемении.

Проведена консультация аритмолога, по результатам которой рекомендовано подключение β-блокаторов. В связи с развитием выраженной брадикардии был подключен наружный электрокардиостимулятор (ЭКС) в режиме VVI с базовой частотой 80 ударов в минуту. К вечеру (22:00-24:00) на фоне электрической нестабильности ритма сердца (к частым желудочковым экстрасистолам по типу бигеминии – тригемении присоединились кратковременные эпизоды фибрилляции – трепетания предсердий) появилась нестабильность гемодинамики с признаками дыхательной недостаточности (ЧД – 25 в мин, сатурация – 87%, SpO_2 арт. – 73 мм. рт. ст.), что потребовало интубации пациентки с проведением ИВЛ. Гемодинамика поддерживалась на фоне инфузии дофамина 8 мкг/кг/мин. Ритм ЭКС составлял 80 уд./мин. Диурез сохранялся без дополнительной стимуляции (рис. 3).

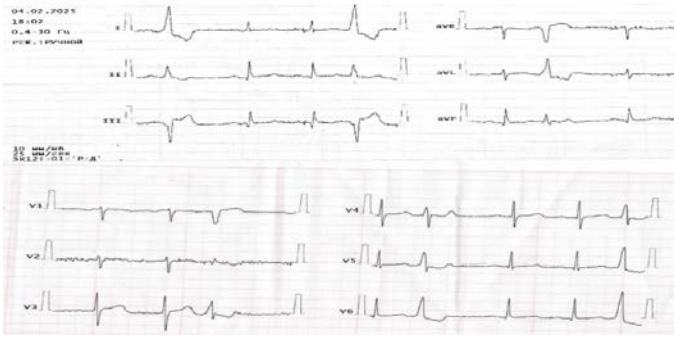


Рис. 2. ЭКГ в 1-е сутки послеоперационного периода

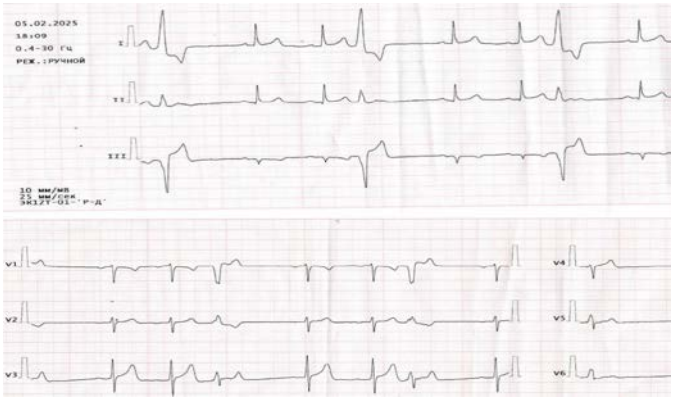


Рис. 3. ЭКГ на 2-е сутки послеоперационного периода

На третий день послеоперационного периода зафиксирована устойчивая тахисистолическая фибрилляция предсердий. Состояние пациентки остается тяжёлым, с умеренным оглушением. Гемодинамическая поддержка на двухкомпонентной инотропной терапии: дофамин 8 мкг/кг/мин и норадреналин 0,06 мкг/кг/мин. В качестве антиаритмической терапии к β-блокаторам подключено внутривенное введение амиодарона в дозе 600 мг/сут. Однако на фоне проводимой антиаритмической терапии положительного эффекта не отмечено (рис. 4).

К 4-м суткам сохраняется тяжёлая тахиаритмия: фибрилляция и трепетание предсердий в сочетании с полиморфной желудочко-

вой экстрасистолией с выраженным негативным влиянием на гемодинамику пациентки. Несмотря на продолжающуюся антиаритмическую терапию согласно рекомендациями РКО, ESC, АНА (амиодарон+β-адреноблокаторы), положительного клинического эффекта не наблюдается (рис. 5).

Учитывая некупирующееся нарушение ритма сердца, устойчивое к проводимой стандартной антиаритмической терапии и существенно усугубляющего тяжесть состояния пациента, был проведён врачебный консилиум. По его итогам принято решение об отмене предыдущих препаратов и назначении антиаритмического препарата IC класса – лаппаконитина гидробромид (Аллапинин) – в дозе 25 мг трижды в сутки под строгим контролем ЭКГ-мониторирования.

Рис. 4. ЭКГ на 3-и сутки послеоперационного периода

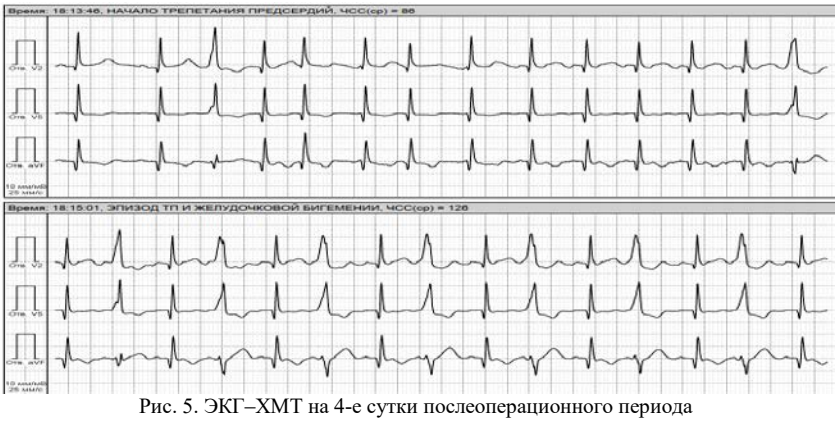


Рис. 5. ЭКГ–ХМТ на 4-е сутки послеоперационного периода

На фоне проводимой антиаритмической терапии уже в течение ближайших часов была отмечена положительная динамика: наступила редукция желудочковой экстрасистолии и трепетания предсердий с восстановлением синусового ритма, стабилизация ЧСС (рис. 6). На этом фоне удалось полностью отойти от кардиотонической поддержки. Пациентка успешно экстубирована, переведена на самостоятельное дыхание и находилась в отделении кардиохирургии для дальнейшего наблюдения и лечения.

Рис. 6. ХМ–ЭКГ на 4-е сутки. Момент восстановления синусового ритма
на фоне приема лаппаконитина гидробромида через 4 часа после приема препарата.

В течение последующих дней у пациентки регистрировался стабильный синусовый ритм без признаков рецидива аритмии. ЭКГ не выявила признаков расширения комплекса QRS или удлинения интервала QT, никаких токсических эффектов зафиксировано не было. Контрольные биохимические показатели, включая показатели электролитного обмена, находились в пределах референтных значений. Зарегистрированная атриовентрикулярная блокада I степени (PQ 260-280 мс) была расценена как клинически незначимая, не требующая изменения тактики ведения. Эктопическая активность в желудочках и предсердиях на фоне приема лаппаконитина гидробромида в дальнейшем больше не выявлялась (рис. 7).

Пациентка была выписана на 11-е сутки после операции на фоне стабильного синусового ритма сердца с рекомендацией продолжить приём лаппаконитина гидробромида до 3 месяцев на амбулаторном этапе под наблюдением кардиолога и ЭКГ-контролем (рис. 8).

Рис. 7. ХМ–ЭКГ на 7-е суки на фоне приема лаппаконитина гидробромида в раннем послеоперационном периоде

Рис. 8. ЭКГ на момент выписки (11-е сутки)

На 35-е сутки послеоперационного периода пациентке проводилось ХМ–ЭКГ, на котором отмечался устойчивый синусовый ритм с частотой от 64 до 96 (средняя 71) уд./мин. Постоянная AV блокада I степени (PQ интервал до 0,27 с). Эктопическая активность не представлена. Сегмент ST без патологически значимых смещений за весь период наблюдения. Гемодинамически значимых пауз RR не выявлено. В таблице отражены особенности периоперационного периода описываемого клинического случая.

Таблица

Основные клинико-лабораторные показатели в динамике

Дата	Ритм сердца	ЧСС (уд./мин)	АД (мм. рт. ст.)	Сатурация (%)	Инотропная поддержка	Состояние сознания
04.02.2025	Синусовый ритм с частыми ЖЭ	70-90	110/70	96-99	Нет	Ясное
05.02.2025	ЖЭ-ЭКС	50-80	90/60-110/70	87 → 95	Дофамин	Психомоторное возбуждение
06.02.2025	ФП, ТП, ЖЭ	80-112	110/70-144/81	94	Дофамин+ норадреналин	Оглушение
07.02.2025	ТП, ЖЭ-синусовый ритм	72-75	110/70-132/80	96-98	Отмена	Ясное
08.02.2025	Синусовый ритм	69-75	130/80	98	Нет	Адекватное
09.02.2025	Синусовый ритм	70-80	120/70	97	Нет	Адекватное
10-13.02.2025	Синусовый ритм	68-95	120/70	97	Нет	Адекватное

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ЭКС – электрокардиостимулятор, ФП – фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий.

Обсуждение. Нарушения ритма сердца, развивающиеся в послеоперационном периоде хирургической реваскуляризации миокарда, являются серьёзным осложнением, связанным с послеоперационной электрической нестабильностью миокарда, возможным развитием реперфузионного повреждения кардиомиоцитов и патологической активацией симпатической нервной системы.

В связи с тем, что в раннем послеоперационном периоде у пациентки появились признаки психомоторного возбуждения, потребовалось проведение медикаментозной седации. В дальнейшем, по мере нарастания дыхательной недостаточности, были проведены интубация трахеи и искусственная вентиляция лёгких. Нарушение гемодинамики было обусловлено кардиодепрессивным эффектом пропофола. Электроимпульсная терапия (ЭИТ) рассматривалась при неэффективности медикаментозного арсенала, однако подобранная антиаритмическая терапия с применением лаппаконитина гидробромида оказала положительный эффект, что позволило избежать проведения электрической кардиоверсии.

Во всех актуальных зарубежных и российских клинических рекомендациях для контроля ритма при ИБС с ХСН в сочетании с фибрилляцией предсердий упоминаются β-блокаторы и амиодарон [4-7]. При желудочковых аритмиях высоких градаций по Wolf-Lown-Ryan, к двум вышеупомянутым препаратам добавляются прокаинамид и лидокаин. Но что делать в случае неэффективности этих антиаритмических схем?

Опасения, связанные с применением антиаритмических препаратов 1С класса, объясняются результатами многоцентровых исследований CAST I и II, которые проводились в 1989 и 1992 гг. и опирались на опыт применения антиаритмических препаратов энкаинид, флекаинид и этмозин [8-9]. Безусловно, эти ограничения распространились и на препараты всего 1С класса. Классификация Vaughan–Williams (1971 г.), подразделяющая антиаритмики на классы, имеет определённый недостаток – деление препаратов основано лишь на знаниях о влиянии веществ на один тип ионных каналов или рецепторов, тогда как некоторым из них не свойственна абсолютная избирательность ионного действия. Химическая природа антиаритмических препаратов, входящих в 1С класс, очень разнообразна, и, следовательно, их фармакологические свойства и биохимические эффекты также различаются.

Вышеупомянутые ограничения коснулись и лаппаконитина гидробромида (Аллапинин), так как его клиническое изучение в нашей стране пришлось именно на период публикаций CAST, результаты которых априори распространились и на этот препарат. Аллапинин является оригинальным российским антиаритмиком, не имеющим аналогов как в нашей стране, так и за рубежом, что объясняет отсутствие его в зарубежных клинических рекомендациях [7]. Ранее проведённые исследования указывали на его способность влиять не только на натриевые каналы, но и на калиевые, кальциевые каналы и рецепторы ацетилхолина [10-12]. Эффективное и безопасное применение лаппаконитина гидробромида у пациентов с ИБС в периоперационном периоде реваскуляризации миокарда было продемонстрировано нами и в более ранних исследованиях [13]. Всё это говорит о том, что лаппаконитина гидробромид является нетипичным представителем 1С класса антиаритмиков, а горизонты его клинического применения остаются ещё не изученными [15-16].

Применение лаппаконитина гидробромида, относящегося к антиаритмикам 1С класса, у пациентов с ИБС, безусловно, является ситуацией «off label». Решение о его назначении было принято врачебным консилиумом с учётом клинической картины, данных мониторинга и ограничений к применению других антиаритмических средств. Этот факт и явился предметом научного диспута в этом клиническом случае.

Заключение. Представленный клинический случай демонстрирует эффективность лаппаконитина гидробромида (Аллапинин) для купирования реперфузионно-индуцированных желудочковых аритмиий в раннем послеоперационном периоде, не поддававшихся терапии амиодароном и β-адреноблокаторами. Лаппаконитин гидробромид может рассматриваться как эффективная альтернатива при лечении устойчивых послеоперационных аритмий у пациентов с сохранной систолической функцией сердца в случаях, когда стандартная терапия оказывается неэффективной. Необходимы дальнейшие контролируемые клинические исследования для оценки области его клинического применения. Данный опыт свидетельствует о необходимостьи индивидуального подхода к лечению аритмий, особенно – в послеоперационном периоде, и свидетельствует о целесообразности включения лаппаконитина гидробромида в арсенал эффективных антиаритмических препаратов при резистентных формах тахиаритмии в кардиохирургической практике.

Сведения об авторах статьи:

Юнусов Вали Маратович – д.м.н., зав. отделением кардиохирургии № 3 ГБУЗ РКЦ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Кувыкина, 96.

Николаева Ирина Евгеньевна – к.м.н., главный врач ГБУЗ РКЦ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Кувыкина, 96.

Гиниятуллина Элина Ильдаровна – врач-кардиолог отделения кардиохирургии № 3 ГБУЗ РКЦ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Кувыкина, 96. E-mail: R701ta@yandex.ru.

Шайдуллина Алина Александровна – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 2 ГБУЗ РКЦ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Кувыкина, 96.

Валитов Владилен Равилевич – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 2 ГБУЗ РКЦ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Кувыкина, 96.

Юнусов Давид Валиевич – студент ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jannati, M. Atrial fibrillation post coronary artery graft surgery: a review of literature // Int. J. Gen. Med. – 2019. – Vol. 12. – P. 415-420. – doi: 10.2147/IJGM.S227761.
2. Postoperative atrial fibrillation among patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting / A.R. Mangi [et al.] // Cureus. – 2019. – Vol. 11, № 3. – Article e4333. – doi: 10.7759/cureus.4333.
3. Gandhi, D. New-onset atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: a systematic review / D. Gandhi [et al.] // Circulation. – 2024. – Vol. 150 (Suppl 1). – Abstract 4139998. – doi: 10.1161/CIRC.150.suppl_1.4139998.
4. Wyse, D.G. Prevention of postoperative atrial fibrillation: metaanalysis and clinical guidelines / D.G. Wyse [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 114, Suppl 10. – P. 1350-1356. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.177292.
5. Mathew, J.P. Amiodarone prophylaxis for atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery: randomized trial / J.P. Mathew [et al.] // Am. Heart J. – 2006. – Vol. 151, № 1. – P. 109–114. – doi: 10.1016/j.ahj.2005.07.022.
6. Mitchell, L.B. Prophylactic oral amiodarone for prevention of arrhythmias early after cardiac surgery (PAPABEAR trial) / L.B. Mitchell [et al.] // JAMA. – 2005. – Vol. 294, № 19. – P. 2442-2448. – doi: 10.1001/jama.294.19.2442.
7. Клинические рекомендации. Фибрилляция и трепетание предсердий / Под ред. М.Г. Аракеляна, Л.А. Бокерия, Е.Ю. Васильевой [и др.]. – М.: Российское кардиологическое общество, 2020. – 38 с.
8. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction // New England Journal of Medicine. – 1989. – Vol. 321, No. 6. – P. 406-412. – doi: 10.1056/NEJM198908103210629.
9. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction // New England Journal of Medicine. – 1992. – Vol. 327, No. 4. – P. 227-233. – doi: 10.1056/NEJM199207233270402.
10. Современные аспекты применения Аллапинина при нарушениях сердечного ритма / Т. Потупчик [и др.] // Врач. – 2024. – № 11. – С. 66-68.
11. Антиаритмические свойства монохлоргидрата N-дезацетиллаппаконитина: фармакокинетика и фармакодинамика / С.А. Крыжановский [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2021. – № 2. – С. 19-24. – doi: 10.37489/25877836202121924.
12. К механизмам антиаритмического действия Аллапинина / Ю.В. Вахитова [и др.] // Биоорганическая химия. – 2013. – Т. 39, № 1. – С. 105-116.
13. Профилактическое применение лаппаконитина у больных ишемической болезней сердца в периоперационном периоде хирургической реваскуляризации миокарда / В.М. Юнусов [и др.] // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 8. – С. 1-6.
14. Изучение электрофизиологических механизмов действия соединения ЛМГ-124 / И.Б. Цорин [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – Т. 86, № 4. – С. 15-22.
15. Сравнительное изучение антиаритмической активности лаппаконитина гидробромида и соединения ЛМГ-124 на модели аконитиновой аритмии / В.Н. Столярук [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – № 5. – С. 48-53.
16. Изучение противофибрилляторной активности соединения ЛМГ-124 и лаппаконитина гидробромида на модели реперфузионных аритмий у крыс / В.Н. Столярук [и др.] // Кардиология. – 2023. – Т. 63, № 6. – С. 34-40.

REFERENCES

1. Jannati M. Atrial fibrillation post coronary artery graft surgery: a review of literature. Int J Gen Med. 2019;12:415–420. doi:10.2147/IJGM.S227761.
2. Mangi, A.R., Guthikonda, S., Ahmed, R., [et al.]. Postoperative atrial fibrillation among patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting. Cureus. 2019;11(3):e4333. doi:10.7759/cureus.4333.
3. Gandhi, D., Kulkarni, A., Gomez, J., [et al.]. New-onset atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: a systematic review. Circulation. 2024;150(Suppl 1): Abstract 4139998. doi:10.1161/CIRC.150.suppl_1.4139998.
4. Wyse, D.G., Waldo, A.L., DiMarco, J.P., [et al.]. Prevention of postoperative atrial fibrillation: metaanalysis and clinical guidelines. Circulation. 2006;114(Suppl 10):1350–1356. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.177292.
5. Mathew, J.P., Fontes, M.L., Tudor, I.C., [et al.]. Amiodarone prophylaxis for atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. Am Heart J. 2006;151(1):109–114. doi:10.1016/j.ahj.2005.07.022.
6. Mitchell, L.B., Exner, D.V., Wyse, D.G., [et al.]. Prophylactic oral amiodarone for prevention of arrhythmias early after cardiac surgery (PAPABEAR trial). JAMA. 2005;294(19):2442–2448. doi:10.1001/jama.294.19.2442.
7. Arakelyan, M.G., Bokeria, L.A., Vasileva, E.Yu., [et al.]. Klinicheskie rekomendatsii. Fibrillyatsiya I trepetanie predserdiy (Clinical guidelines. Atrial fibrillation and flutter). Moscow: Rossiyskoe kardiologicheskoe obshchestvo; 2020. 38 p. (In Russ).
8. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. New England Journal of Medicine. 1989;321(6): 406–412.
9. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. New England Journal of Medicine. 1992;327(4):227–233. doi: 10.1056/NEJM199207233270402.
10. Potupchik, T. [et al.]. Modern aspects of Allapinin use in cardiac arrhythmias. Vrach. 2024;(11):66–68. (In Russ).
11. Kryzhanovskiy, S.A., [et al.]. Antiarrhythmic properties of N-deacetillappaconitinemonohydrochloride: pharmacokinetics and pharmacodynamics. Farmakokinetika I farmakodinamika. 2021;(2):19–24. doi:10.37489/25877836202121924. (In Russ).
12. VakhitovaYu.V., [et al.]. On the mechanisms of antiarrhythmic action of Allapinin // Bioorganicheskaya Khimiya. 2013;39(1):105–116. (In Russ).
13. Yunusov, V.M., [et al.]. Prophylactic use of lappaconitine in patients with ischemic heart disease during surgical revascularization. Kardiologiya. 2013;53(8):1–6. (In Russ).
14. Tsorin, I.B., [et al.]. Study of electrophysiological mechanisms of compound LMG-124. Eksperimental'naya I klinicheskaya farmakologiya. 2023;86(4):15–22. (In Russ).
15. Stolyaruk, V.N., [et al.]. Comparative study of antiarrhythmic activity of lappaconitine hydrobromide and compound LMG-124 on aconitine-induced arrhythmia model. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. –2023;(5):48–53. (In Russ).
16. Stolyaruk, V.N., [et al.]. Study of antifibrillatory activity of LMG-124 and lappaconitine hydrobromide in rat reperfusion arrhythmia model // Kardiologiya. – 2023;63(6):34–40. (In Russ).

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2025-20-6-97-99
УДК 616-006
© Б.В. Ханалиев, А.Р. Битаев, 2025

Б.В. Ханалиев, А.Р. Битаев

ИЗОЛИРОВАННЫЙ БИОХИМИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВ ПОСЛЕ РОБОТ-АССИСТИРОВАННОЙ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Резюме

Рак предстательной железы (РПЖ) – злокачественное новообразование, развивающееся из эпителия альвеолярно-клеточных элементов предстательной железы. Это одно из наиболее распространённых злокачественных новообразований у мужчин. Несмотря на широкое внедрение робот-ассистированной радикальной простатэктомии (РАРП), биохимический рецидив (БР) наблюдается у значительного числа пациентов.

Представлен клинический случай РПЖ. У пациента, перенесшего нервосберегающую РАРП по поводу аденокарциномы предстательной железы с экстрапростатическим распространением в течение 32 месяцев после операции уровень ПСА оставался низким, однако затем выявлен стабильный рост до 0,601 нг/мл, что соответствует критериям биохимического рецидива. Несмотря на повторные исследования позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография с лигандами к простатспецифическому мембранному антигену (ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-ПСМА), очаг рецидива визуализировать не удалось. Пациент остаётся под динамическим наблюдением. Данный случай иллюстрирует клинические сложности при выборе тактики ведения пациента при отсутствии визуализируемой мишени для терапии.

Ключевые слова: положительный хирургический край, адъювантная лучевая терапия, биохимический рецидив, робот-ассистированная простатэктомия, радикальная простатэктомия, ПЭТ/КТ с ПСМА.

B.V. Khanaliev, A.R. Bitaev

ISOLATED BIOCHEMICAL RECURRENCE AFTER ROBOT-ASSISTED RADICAL PROSTATECTOMY

Abstract

Prostate cancer (PC) is a malignant neoplasm that develops from the epithelium of the alveolar-cellular elements of the prostate gland. This is one of the most common malignancies in men. Despite the widespread introduction of robot-assisted radical prostatectomy (RARP), biochemical recurrence (BR) is observed in a significant number of patients.

The paper presents a clinical case of a patient who underwent nerve-sparing surgery for prostate adenocarcinoma with extraprostatic spread. The PSA level remained low for 32 months after surgery, but then a stable increase was detected to 0.601 ng/ml, which meets the criteria of the BR. Despite repeated studies, positron emission tomography/computed tomography with ligands to prostate-specific membrane antigen (PET/CT scan with 68Ga-PSMA), the recurrence site could not be visualized. The patient remains under dynamic supervision. The case illustrates the clinical difficulties in choosing management tactics in the absence of a visualized target for therapy.

Keywords: positive surgical edge, adjuvant radiation therapy, biochemical relapse, robot-assisted prostatectomy, radical prostatectomy, PET/CT scan with PSMA.

Ввведение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает лидирующее место по заболеваемости и смертности среди мужского населения как в России, так и во всём мире [1-4] РАРП является одним из основных методов лечения локализованных и местнораспространённых форм РПЖ [5].

Несмотря на развитие хирургической техники, в том числе роботизированной системы, и совершенствование технических методов операции, риск развития БР остается высоким. По данным литературы наблюдается риск развития БР у 27–53% пациентов после РАРП. Тактика ведения пациентов с БР остаётся предметом научной дискуссии. Среди возможных вариантов используются спасительная лучевая терапия (СЛТ), гормональная терапия, комбинированные методы и активное наблюдение. При простатспецифическом антигене (ПСА)<0,5 нг/мл [6] наибольший эффект оказывает СЛТ.

В диагностике рецидива при БР основным современным стандартом признана ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-ПСМА, обладающая высокой чувствительностью при уровне ПСА >0,2–0,5 нг/мл [7]. Однако в ряде случаев, несмотря на нарастающий уровень ПСА, очаг опухолевой ткани остаётся невизуализируемым, что затрудняет принятие решения о начале СЛТ.

Клинический случай

Пациент Ю. 60 лет. В январе 2020 г. при скрининговом обследовании выявлено повышение уровня общего ПСА до 7,39 нг/мл, в связи с чем проведена трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы. По данным гистологического исследования биопсийного материала от 31.01.2020 г. верифицирована ацинарная аденокарцинома предстательной железы, индекс Глисона 7 (3+4). С целью исключения экстрапростатической опухолевой экстензии проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза с контрастированием. Выявлены МРТ-

признаки доброкачественной гиперплазии простаты с очагами PI-RADS 2.

С учетом данных магнитно-резонансной томографии органов малого таза, не выявившей признаков экстрапростатической опухолевой экстензии, в том числе инвазии сосудисто-нервных пучков, а также наличия у пациента удовлетворительной эректильной функции, было принято решение о выполнении робот-ассистированной нервосберегающей простатэктомии (25.03.2020 г.) (рис. 1).

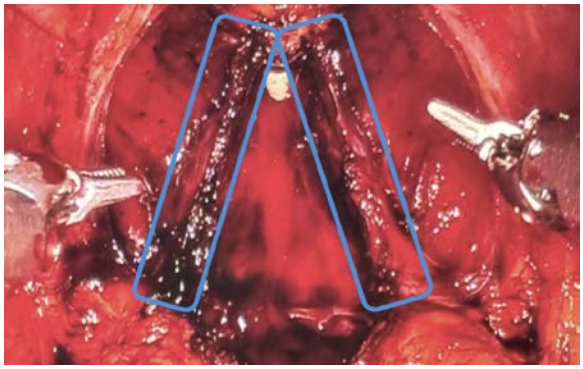


Рис.1. Интраоперационное изображение на этапе прецизионной мобилизации предстательной железы с сохранением латеральных сосудисто-нервных пучков

Результаты гистологического исследования операционного материала: ацинарная аденокарцинома предстательной железы (индекс Глисона 3+4=7 / Grade group 2) без вовлечения верхушки с признаками экстрапростатического распространения опухоли без признаков инвазии семенных пузырьков и опухолевого роста в крае резекции (pT3aR0).

Динамика ПСА в послеоперационном периоде на протяжении 32 месяцев оставалась на минимальных значениях (<0,2 нг/мл). Однако с декабря 2022 г. отмечен стабильный рост показателя общего ПСА (рис.2): 01.12.2022 г.– 0,278 нг/мл; 20.08.2024 г. – 0,556 нг/мл; 15.01.2025 г.– 0,601 нг/мл; 02.06.2025 г. – 0,932 нг/мл, что соответствует критериям БР.

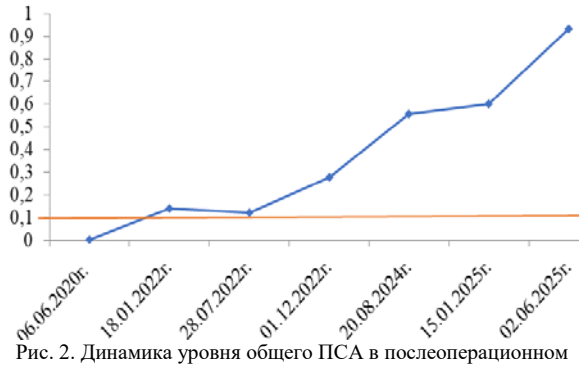


Рис. 2. Динамика уровня общего ПСА в послеоперационном периоде

С целью уточнения локализации рецидивного очага пациенту выполнены ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-ПСМА (23.12.2022 г., 26.08.2023 г., 11.05.2024 г., 11.06.2025 г.). По результатам обследования признаков наличия локального рецидива и отдаленных метастазов не выявлено.

Пациент остаётся под активным динамическим наблюдением. Вопрос о проведении спасительной лучевой терапии будет рассмотрен при визуализации очага рецидива или дальнейшем росте ПСА.

Обсуждение

ПЭТ/КТ с ПСМА обладает более высокой чувствительностью по сравнению с мультипараметрической МРТ и КТ органов брюшной полости с контрастным усилением и ПЭТ/КТ с холином. Однако, несмотря на это преимущество, метод всё ещё ограничен по пространственному разрешению, что затрудняет обнаружение небольших метастатических очагов. По данным литературы чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-ПСМА составляет 0,40 (95% ДИ: 0,34-0,46) и 0,95 (95% ДИ: 0,92-0,97) соответственно [8-10] (см. таблицу).

Таблица

Вероятность положительного результата ПЭТ/КТ с ПСМА в зависимости от уровня ПСА [11]

ПСА, нг/мл	Положительный результат ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-ПСМА
<0,2	33% (ДИ 16–51)
0,2–0,49	45% (ДИ 39–52)
0,5–0,99	59% (ДИ 50–68)
1,0–1,99	75% (ДИ 66–84)
2,0 и более	95% (ДИ 92–97)

Мультидисциплинарный подход является определяющим с учётом всех доступных факторов (времени удвоения ПСА, патоморфологических характеристик опухоли, предпочтений пациента). Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов и клиническим исследованиям, при БР после РПЭ и отрицательных результатах визуализации возможны как активное наблюдение, так и проведение эмпирической спасительной лучевой терапии [12;13].

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует сложность тактики ведения пациентов с БР без клинически диагностируемого рецидива. Необходимы регулярная оценка уровня общего ПСА, повторное использование методов визуализации и обсуждение вариантов лечения в составе мультидисциплинарной команды. Сделан акцент на индивидуализации подхода с минимизацией риска гиперлечения. Нами проводится дальнейшее динамическое наблюдение пациента.

Сведения об авторах статьи:

Ханалиев Бениамин Висампашаевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии и андрологии ИУВ ФГБУ НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Адрес: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70. E-mail: urology-andrology@yandex.ru.

Битаев Арби Русланович – аспирант кафедры урологии и андрологии ИУВ ФГБУ НМХЦ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Адрес: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70. E-mail: bitaev.16@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шевченко, Ю.Л. Робот-ассистированная эндовидеохирургия / Ю.Л. Шевченко, О.Э. Карпова. – М.: ДПК Пресс, 2019. – 380 с.
2. Ханалиев, Б.В. Робот-ассистированная простатвезикулэктомия у пациента с камнями мочевого пузыря / Б.В. Ханалиев, В.Г. Гусаров, Е.И. Косарев // Вестник национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2021. – Т. 16, № 3. – С. 101-103.
3. Колонтарев, К.Б. Робот-ассистированная урология: национальное руководство / К.Б. Колонтарев, Д.Ю. Пушкарь. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 464 с. – ISBN 978-5-9704-7511-9.
4. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. / Cornford P. [et al.] // Eur Urol. – 2024 Aug. – Vol. 86(2). – P. 148-163. doi: 10.1016/j.eururo.2024.03.027.
5. Novara, G. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy / G. Novara, [et al.] // Eur Urol. – 2022. – Vol. 81, № 6. – P. 617-632.
6. Afshar-Oromieh, A. Diagnostic performance of 68Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients / A. Afshar-Oromieh, [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2017. – Vol. 44. – P. 1258-1268.
7. Kranzbühler, B. Detection Rate and Localization of Prostate Cancer Recurrence Using 68Ga-PSMA-11 PET/MRI in Patients with Low PSA Values ≤ 0.5 ng/ml / B. Kranzbühler, [et al.] // The Journal Of Nuclear Medicine. – 2020. – Vol. 61, № 2.
8. Hope, T.A. Diagnostic Accuracy of 68Ga-PSMA-11 PET for Pelvic Nodal Metastasis Detection Prior to Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Multicenter Prospective Phase 3 Imaging Trial / T.A. Hope, [et al.] // JAMA Oncol. – 2021. – Vol. 7. – P. 1635. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34529005
9. van Kalmthout, L.W.M. Prospective Validation of Gallium-68 Prostate Specific Membrane AntigenPositron Emission Tomography/Computerized Tomography for Primary Staging of Prostate Cancer / L.W.M. van Kalmthout, [et al.] // J Urol. – 2020. – Vol. 203. – P. 537. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31487220
10. Jansen, B.H.E. Pelvic lymph-node staging with (18)F-DCFPyL PET/CT prior to extended pelvic lymphnode dissection in primary prostate cancer - the SALT trial / B.H.E. Jansen, [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2021. – Vol. 48. – P. 509. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32789599
11. Guberina, N. Whole-Body Integrated [(68)Ga]PSMA-11-PET/MR Imaging in Patients with Recurrent Prostate Cancer: Comparison with Whole-Body PET/CT as the Standard of Reference / N. Guberina, [et al.] // Mol Imaging Biol. – 2020. – Vol. 22. – P. 788. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31482413
12. Van den Broeck, T. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review / T. Van den Broeck, [et al.] // Eur Urol. – 2019. – Vol. 75. – P. 967. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30342843
13. Jackson, W.C. Intermediate Endpoints After Postprostatectomy Radiotherapy: 5-Year Distant Metastasis to Predict Overall Survival / W.C. Jackson, [et al.] // Eur Urol. – 2018. – Vol. 74. – P. 413. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29306514

REFERENCES

1. Shevchenko YuL, Karpova OE. Robot-assisted endovideosurgery. Moscow: DPK Press; 2019. 380 p. (in Russ)
2. Khanaliev BV, Gusarov VG, Kosarev EI. Robot-assisted prostatesiculectomy in a patient with bladder stones. Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I.Pirogov. 2021;16(3):101-103. (in Russ)
3. Kolontarev KB, Pushkar DY. Robot-assisted urology. National Leadership. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 464 p. (in Russ)
4. Cornford P. [et al.] EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2024 Aug;86(2):148-163. doi: 10.1016/j.eururo.2024.03.027. Epub 2024 Apr 13. PMID: 38614820. (in Engl)
5. Novara G, [et al.]. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol. 2022;81(6):617–632. (in Engl)
6. Afshar-Oromieh A, [et al.]. Diagnostic performance of 68Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44:1258–1268. (in Engl)
7. Kranzbühler B, [et al.]. Detection Rate and Localization of Prostate Cancer Recurrence Using 68Ga-PSMA-11 PET/MRI in Patients with Low PSA Values ≤ 0.5 ng/ml. The Journal Of Nuclear Medicine. 2020 Feb;61. (in Engl)
8. Hope TA, [et al.]. Diagnostic Accuracy of 68Ga-PSMA-11 PET for Pelvic Nodal Metastasis Detection Prior to Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Multicenter Prospective Phase 3 Imaging Trial. JAMA Oncol. 2021;7:1635. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34529005 (in Engl)
9. van Kalmthout LWM, [et al.]. Prospective Validation of Gallium-68 Prostate Specific Membrane AntigenPositron Emission Tomography/Computerized Tomography for Primary Staging of Prostate Cancer. J Urol. 2020;203:537. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31487220 (in Engl)
10. Jansen BHE, [et al.]. Pelvic lymph-node staging with (18)F-DCFPyL PET/CT prior to extended pelvic lymphnode dissection in primary prostate cancer - the SALT trial. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021;48:509. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32789599 (in Engl)
11. Guberina N, [et al.]. Whole-Body Integrated [(68)Ga]PSMA-11-PET/MR Imaging in Patients with Recurrent Prostate Cancer: Comparison with Whole-Body PET/CT as the Standard of Reference. Mol Imaging Biol. 2020;22:788. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31482413 (in Engl)
12. Van den Broeck T, [et al.]. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol. 2019;75:967. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30342843 (in Engl)
13. Jackson WC, [et al.]. Intermediate Endpoints After Postprostatectomy Radiotherapy: 5-Year Distant Metastasis to Predict Overall Survival. Eur Urol. 2018;74:413. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29306514 (in Engl)

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2025-20-6-100-104
УДК 617.53-006.12:616-08-06
© А.М. Сулейманов, К.Р. Шагиахметова, 2025

А.М. Сулейманов, К.Р. Шагиахметова

СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ОШИБКИ ПРИ БОКОВОЙ КИСТЕ ШЕИ

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

Резюме

Боковая киста шеи (БКШ) – доброкачественное полостное новообразование округлой формы, плотно-эластичной консистенции с локализацией в пределах сонного треугольника в области переднего края средней и верхней трети грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Актуальность диагностики заболевания шеи состоит в отсутствие патогномичных признаков новообразования. Известно около 21-го варианта заболеваний с клинической симптоматикой схожей с БКШ. Диагностические ошибки при БКШ встречаются в 9-63% случаев. Приведен пример ошибки в диагностике заболевания. К добросовестному заблуждению привело наличие полости в удаленном макропрепарате.

Не оперированная боковая киста шеи может осложниться флегмоной шеи, с развитием таких грозных недугов, как медиастинит, сепсис. Одним из рассматриваемых свойств кисты шеи является возможность малигнизации и возникновения в них рака. Приведены основные заболевания, ошибки в лечении которых могут привести к фатальному исходу.

Ключевые слова: боковая киста шеи, воздушная киста гортани, компьютерная томография (КТ), каротидная хемодектома, магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковое исследование (УЗИ).

A.M. Suleimanov, K.R. Shagiakhmetova

CASE OF DIAGNOSTIC MISTAKE IN LATERAL CERVICAL CYST

Abstract

Lateral cervical cyst (LCC) is a benign, round, densely elastic mass located within the carotid triangle, at the anterior edge of the middle and upper third of the sternocleidomastoid muscle. The relevance of diagnosing cervical diseases lies in the absence of pathognomonic signs of a neoplasm. There are approximately 21 diseases with clinical symptoms similar to those of LCC. Diagnostic errors in LCC occur in 9-63% of cases. An example of a diagnostic error is presented in this paper. The presence of a cavity in the removed macroscopic specimen led to a responsible misconception.

An unoperated lateral neck cyst can lead to complications such as neck phlegmon and severe conditions like mediastinitis and sepsis. One of the characteristics of neck cysts is their potential for malignant transformation and the development of cancer. The article highlights the main diseases where treatment errors can have fatal consequences.

Keywords: lateral neck cyst, laryngeal air cyst, computed tomography (CT), carotid chemodectoma, magnetic resonance imaging (MRI), ultrasound.

Введение

Боковая киста шеи (БКШ) – доброкачественное полостное новообразование округлой формы, плотно-эластичной консистенции с локализацией в пределах сонного треугольника в области переднего края средней и верхней трети грудино-ключично-сосцевидной мышцы (рис. 1,2). Провоцирующим моментом для проявления клинических признаков боковой кисты шеи являются предшествующие инфекционные заболевания – стрептококковая ангина, грипп и респираторные вирусные инфекции [6].

Рис. 1. Боковая киста шеи слева

Рис. 2. Гигантская боковая киста шеи

Боковые кисты шеи диагностируются во всех возрастных группах и составляют 25% от всех кист мягких тканей челюстно-лицевой области [14].

Инфицированная боковая киста шеи приводит к развитию флегмоны шеи с медиастинитом. Другим возможным осложнением является малигнизация [15]. Согласно литературным данным, частота выявления БКШ по отношению к другим новообразованиям мягких тканей лица и шеи составляет 5,1% [11] с малигнизацией в 2,7% [14,15]. По данным клиники челюстно-лицевой хирургии ГКБ № 21 г. Уфы, БКШ выявляется в 7,2% случаев

обращений по поводу новообразований шеи, с малигнизацией в 1,2%.

Боковая киста шеи является хамелеоном среди объемных образований боковой поверхности шеи. Сложность в диагностике заболевания шеи состоит в отсутствие патогномичных признаков новообразования. Описаны более двадцати заболеваний, симптомы которых схожи с клинической картиной БКШ [14]. Дифференциальную диагностику данной патологии необходимо проводить с заболеваниями: абберантным зобом, аневризмой, болезнью Кастлемана (ангиофолликуллярной гиперплазией лимфатических узлов), брахиогенным раком, воздушной кистой шеи, дермоидной кистой, десмобластической фибромой, дистопией слюнных желез, невриномой, нейрофибромой, липомой, каротидной хемодектомой, лимфатической мальформацией, кистоаденолимфомой, лимфогранулематозом, лимфосаркомой, метастазами злокачественных опухолей, миеломой, опухолями щитовидной железы, холодным специфическим абсцессом, хроническим специфическим перилимфаденитом [6,13]. Частота диагностических ошибок при БКШ составляет, согласно литературным данным, от 9 до 63% [4,7].

Золотым стандартом для диагностики боковой кисты шеи (рис. 3-5), по нашему мнению, служат УЗИ (ультразвуковое исследование), МРТ (магнитно-резонансная томография), КТ (компьютерная томография).

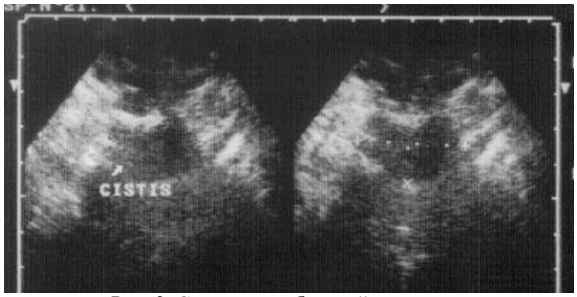


Рис. 3. Сонограмма боковой кисты шеи

Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма боковой кисты шеи слева

Рис 5. Компьютерная томография боковой кисты шеи справа

Наша многолетняя практика позволяет вынести заключение о том, что, в первую очередь, необходимо боковую кисту шеи отличить от жизненно значимых новообразований, ошибочная диагностика которых может привести к фатальным осложнениям во время оперативного лечения. Одним из таких заболеваний является каротидная хемодектома (параганлиома).

Каротидная хемодектома. Необходимость дифференциальной диагностики боковой кисты шеи с хемодектомой определяется схожестью внешних признаков и одинаковой локализацией этих образований. Наиболее типично расположение каротидных параганглиом в зоне бифуркации сонной артерии. Каротидные хемодектомы, по данным литературы, составляют 18% внеорганных опухолей шеи и достигают 60-70% всех параганглиом головы и шеи [14]. Малигнизация наблюдается в 5-6% случаев [14]. Величина параганлиомы варьирует от размера лесного ореха до гусиного яйца и более (от 2,0 см до 12,0 см в диаметре). Обычные размеры составляют 6×8 см [10].

Опухоль обладает плотной или плотноэластичной консистенцией. Тесные взаимоотношения опухоли с внутренней и наружной сонной артерией, внутренней яремной веной не позволяют отделить ее от сосудов. Хемодектома смещается в горизонтальном направлении и не смещается в вертикальном (рис. 6).

Рис. 6. Каротидная хемодектома слева

Плотность хемодектом в нативную фазу на изображениях, полученных с помощью КТ, соответствует мягкотканному образованию (44±11 ед. Н). Структура их однородная, форма округлая (рис. 7). Данные МРТ могут несколько отличаться, вследствие лучшей детализации мягкотканных структур, что позволяет выявить неоднородность структуры новообразования.

Рис. 7. Изображение каротидной хемодектомы шеи слева на компьютерной томографии

При внутривенном контрастном усилении хемодектома уже в артериальную фазу (на 25 сек.), накапливает контрастное вещество, причем плотность значительно повышается (от 104 до 250 ед. Н; в среднем 175±51 ед. Н). Характерен симптом «ухвата» при каротидной хемодектоме: опухоль, располагаясь в развилке сонных артерий, раздвигает их, причем внутренняя сонная артерия смещается кнаружи и назад, в то время как наружная сонная артерия кпереди и медиально [15].

Интимная связь параганглиомы с сонными артериями обусловливает сложность и опасность оперативных вмешательств, поэтому хирурги должны быть готовы к протезированию общей сонной артерии или ее ветвей. Послеоперационная летальность в прошлом достигала 40-50%, в настоящее время снизилась до 10% [10]. В 18% случаев послеоперационная летальность обусловлена кровотечением при повреждении кровеносных сосудов шеи и развитием ишемического инсульта вследствие вынужденной перевязки общей или внутренней сонной артерии.

Оперативное лечение каротидных параганглиом должно быть проведено в отделениях сосудистой хирургии, где специалисты владеют техникой протезирования магистральных кровеносных сосудов шеи (рис. 8).

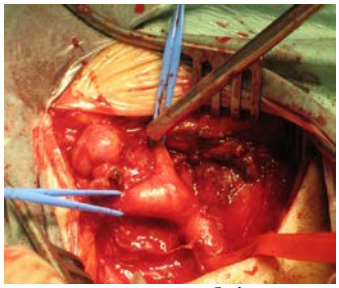


Рис. 8. Каротидная хемодектома на бифуркации общей сонной артерии. Момент операции удаления новообразования

Воздушная киста гортани (ларингоцеле). Воздушная киста гортани является редкой патологией на шее, с которой клиницист может столкнуться в своей работе. Схожесть клинической картины диктует необходимость в дифференциации с боковой кистой шеи. Частота кисты гортани составляет, по данным литературы, 4-7% от опухолевидных образований горла [1]. Воздушные кисты, как правило, односторонние, чаще левосторонние. Двусторонние ларингоцеле встречаются крайне редко и бывают только внутренними. Диаметр может составить от 2 до 7 см. Имеется связь воздушной кисты шеи с карциномой гортани [8].

При воздушной кисте гортани (ларингоцеле) жалобы больных на припухлость на боковой поверхности шеи, которая может увеличиться при натуживании или кашле, а при надавливании, как правило, исчезать. Может наблюдаться охриплость голоса, затрудненность дыхания. Характерна потеря голоса, при глотании опухоль следует движениям гортани, при надавливании – уменьшается. Болевых ощущений в состоянии покоя и при пальпации не возникает. При пункции ларингоцеле эвакуируется воздух, что может привести к исчезновению ее на некоторое время. МРТ позволяет выявить связь полости воздушной кисты шеи с гортанью.

На рис. 9 представлена МРТ-картина воздушной кисты гортани слева.

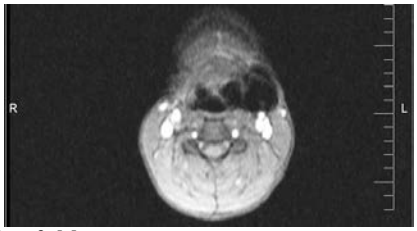


Рис. 9. Магнитно-резонансная томограмма шеи больного Б., 30 лет с ларингоцеле слева

Сообщение с гортанным желудочком в силу ряда причин может закрыться, и такая киста может заполниться слизистой жидкостью, нагноиться. Нарушение фонации и дыхания при изолированной внешней форме слабовыраженное или отсутствует. При сомнительных случаях можно попросить больного выдохнуть воздух при закрытом рте и сжатом носе, когда происходит повышение внутригортанного давления: тогда воздушная киста увеличивается в размерах, что не может произойти при боковой кисте шеи. Лечение при воздушных кистах гортани – хирургическое [1].

Лимфатическая мальформация (макрокистозная форма). Схожесть с боковой кистой шеи связана с внезапным возникнове-

нием в связи с перенесенными воспалительными процессами гортаноглотки. Лимфатические мальформации локализуются обычно на боковой поверхности шеи, вдоль и под медиальным краем грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Кистозные лимфатические мальформации достигают значительных размеров. При пункции эвакуируется прозрачная, слегка желтоватая жидкость, имеющая характер транссудата. Консистенция кистовидного новообразования тестоватая или эластичная. В отличие от боковой кисты шеи кистозная форма лимфатической мальформации при пальпации сжимается с изменением формы и конфигурации. При изменении положения больного можно наблюдать изменение формы опухоли. Одной из особенностей лимфатической мальформации является её способность воспаляться.

О некоторых трудностях диагностики боковой кисты шеи свидетельствует следующее клиническое наблюдение.

Клинический случай

Больная Ю., 46 лет, поступила в отделение челюстно-лицевой хирургии городской клинической больницы № 21 г. Уфы 21.07.1999 г. с жалобами на появление опухолевидного образования боковой поверхности шеи слева. Из анамнеза известно, что новообразование появилось несколько недель назад, после обращения в поликлинику по месту жительства, консультации онколога Республиканского онкологического диспансера и проведения цитологического исследования с заключением «Киста шеи» пациентка направлена в ГКБ № 21.

Общее состояние больной удовлетворительное, кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, обычной окраски. Внутренние органы без патологии. Туберкулез, венерические заболевания и ВИЧ-инфицирование отрицает. В легких везикулярное дыхание, тоны сердца ритмичные, чистые. АД – 120/80 мм. рт. ст., пульс 64 в минуту. Представленные анализы: общий анализ крови, мочи; биохимический анализ крови: общий белок, мочевина, общий билирубин, глюкоза крови, коагулограмма без отклонения от нормальных показателей.

При осмотре в области левой боковой поверхности средней трети шеи, впереди грудино-ключично-сосцевидной мышцы определяется опухолевидное образование округлой формы 6х6 см, при пальпации умеренно болезненное, не спаянное с окружающими тканями. Кожа над образованием в цвете не изменена, собирается в складку. Выставлен диагноз: Боковая киста шеи слева.

28.07.1999 г. под эндотрахеальным наркозом произведен разрез кожи длиной около 5 см в боковой поверхности шеи слева по ходу кивательной мышцы. Под наружной фасцией шеи обнаружена и удалена опухоль округлой формы, плотная, синюшного цвета до 7-8 см в диаметре. Внутри полость, заполненная флюоресцирующей жидкостью желтого цвета до 10 мл. Макропрепарат направлен на гистологическое исследование. При гистологическом исследовании (№ 33339-49 от 3.08.1999 г.) новообразования обнаружена лейомиома. Больная выписана в удовлетворительном состоянии с заживлением операционной раны первичным натяжением.

К добросовестному заблуждению в диагностике привело наличие полости в удаленном макропрепарате.

Таким образом, современные методики обследования позволяют неинвазивно проникать в глубины тканей организма. Результаты УЗИ, КТ, МРТ на первый взгляд позволяют гарантировать окончательный диагноз, но без дифференцированного подхода в диагностике данные визуальные методики остаются дополнительными методами обследования.

Сведения об авторах статьи:

Сулейманов Азат Мудасирович – к.м.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Suleimanov_azat@mail.ru.

Шагиахметова Карина Рамилевна – студентка 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воздушная киста гортани (особенности клиники, диагностики и лечения) Т.В. Антонив [и др.] // Вестник РУДН. Серия Медицина. – 2013. – № 3. – С. 55-59.
2. Вуйцик, Н.Б. Дифференциальная диагностика воспалительных заболеваний, солидных опухолей и кистозных образований головы и шеи по данным комплексного ультразвукового исследования: автореф. дис…. канд. мед. наук. – М., 2008. – 134 с.
3. Диагностика и лечение врожденных кист шеи / Л.А. Логачева [и др.] // Первая краевая. – 2000. – № 6. – С. 37-39.
4. Дрегалкина, А.А. Проблемы дифференциальной диагностики врожденных боковых кист шеи / А.А. Дрегалкина, Л.Д. Герасимова, Ю.П. Кронштапова // Проблемы стоматологии. – 2010. – № 2. – С. 8-10.
5. Кармазановский, Г.Г. Компьютерная томография шеи: дифференциальная диагностика неорганных образований / Г.Г. Кармазановский, Н.С. Никитаев. – М.: Издательский дом Видар-М., 2005. – 124 с.
6. Киселев, А.С. Бранхиогенные боковые кисты шеи / А.С. Киселев, А.Д. Морозов, Д.А. Харламов // Российская оториноларингология. – 2018. – № 4 (95). – С. 48-53.
7. Кручинина, И.Л. О роли педиатра в своевременной диагностике врожденных кист и свищей шеи у детей / Л.И. Кручинина, В.Н. Ковыршин // Педиатрия. – 1976. – № 7. – С. 9-14.

8. Лазарева, Л.А. Клинический случай успешного лечения воздушной кисты гортани / Л.А. Лазарева, Ц.З. Байдуев, Т.М. Назаренко // Вестник оториноларингологии. – 2024. – № 2. – С. 101-104.
9. Мингазов, Г.Г., Сулейманов А.М., Гилев В.Г. К происхождению боковых кист шеи, диагностике и лечению / Г.Г. Мингазов, А.М. Сулейманов, В.Г. Гилев // Воспалительная патология в оториноларингологии и стоматологии. – Уфа, 1991. – С. 90-94.
10. Пачес, А.И. Опухоли головы и шеи / А.И. Пачес. – М.: Практическая медицина, 2013. – 478 с.
11. Предраковые состояния, опухолеподобные поражения и кисты лица, органов полости рта, челюстей и шеи / И.С. Карапетян, Е.Я. Губайдулина, Л.И. Цегельник. – М., 1993. – 207 с.
12. Редкое наблюдение гетеротопии слюнной железы, симулирующей боковую кисту шеи / Г.А. Гаджимирзаев [и др.]. // Вестник оториноларингологии. – 2006. – № 3. – С. 60.
13. Сулейманов, А.М. Боковая киста шеи / А.М. Сулейманов. – Уфа: Мир печати, 2019. – 78 с.
14. Фалилеев, Г.Ф. Опухоли шеи / Г.Ф. Фалилеев. – М.: Медицина, 1978. –168 с.
15. Черенова, К.И. Морфогистохимическая характеристика боковых кист шеи // Стоматология – 1979. – № 2. – С. 14-16.
16. Эхография челюстно-лицевой зоны / Р.Я. Абдуллаев [и др.]. – Харьков: Планета принт, 2015. – 130 с.

REFERENCES

1. Antoniv T.V., Antoniv V.F., Grinchyuk V.I., Aksenov V.M. Air cysts of the larynx (features of clinics, diagnosis and treatment). RUDN Journal of Medicine. 2013; 3:55-59. [in Russ]
2. Vuitsik NB. Differentsial'naya diagnostika vospalitel'nykh zabolevanii, solidnykh opukholei i kistoznykh obrazovanii golovy i shei po dannym kompleksnogo ul'trazvukovogo issledovaniya (*Differential diagnosis of inflammatory diseases, solid tumors and cystic formations of the head and neck according to comprehensive ultrasound examination*) [PhD thesis]. Moscow; 2008. 134 p. [in Russ]
3. Logacheva LA, [et al.]. Diagnostika i lechenie vrozhdennykh kist shei (*Diagnosis and treatment of congenital neck cysts*). Pervaya kraevaya. 2000;(6):37–39. [in Russ]
4. Dregalkina AA, Gerasimova LD, Kronshtapova YUP. Problemy differentsial'noi diagnostiki vrozydennykh bokovykh kist shei (*Problems of differential diagnosis of congenital lateral cysts of the neck*). Problemy stomatologii. 2010;(2):8–10. [in Russ]
5. Karmazanovskii GG, Nikitaev NS. Komp'yuternaya tomografiya shei: differentsial'naya diagnostika neorgannykh obrazovanii (*Computed tomography of the neck: differential diagnosis of non-organ formations*). Moscow: Izdatel'skii dom Vidar-M; 2005. 124 p. [in Russ]
6. Kiselev AS, Morozov AD, Kharlamov DA. Branchiogenous lateral cysts of neck. Rossiiskaya otorinolaringologiya. 2018;4(95):48–53. [in Russ]
7. Kruchinina IL, Kovyrshin VN. O roli pediatra v svoevremennoi diagnostike vrozhdennykh kist i svishchei shei u detei (The role of pediatrician in the timely diagnosis of congenital cysts and neck fistulas in children). Pediatriya. 1976;(7):9–14. [in Russian]
8. Lazareva LA, Baiduev TsZ, Nazarenko TM. A clinical case of successful treatment of an air cyst of the larynx. Russian Bulletin of Otorhinolaryngology. 2024;89(2):101-104. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/otorino202489021101
9. Mingazov GG, Suleimanov AM, Gilev VG. K proiskhozhdeniyu bokovykh kist shei, diagnostike i lecheniyu (*On the origin of lateral neck cysts, diagnosis and treatment*). In: Vospalitel'naya patologiya v otorinolaringologii i stomatologii. Ufa; 1991. p. 90–94. [in Russ]
10. Paches AI. Opukholi golovy i shei (*Tumors of the head and neck*). Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2013. 478 p. [in Russ]
11. Karapetyan IS, Gubaidulina EYA, Tsegel'nik LI. Predrakovye sostoyaniya, opukholepodobnye porazheniya i kisty litsa, organov polosti rta, chelyustei i shei (*Precancerous conditions, tumor-like lesions and cysts of the face, organs of the oral cavity, jaws and neck*). Moscow; 1993. 207 p. [in Russ]
12. Gadzhimirzaev GA, [et al.]. Redkoe nablyudenie geterotopii slyunoi zhelezy, simuliruyushchei bokovuyu kistu shei (*A rare case of heterotopy of the salivary gland simulating a lateral cyst of the neck*). Vestnik otorinolaringologii. 2006;(3):60. [in Russ]
13. Suleimanov AM. Bokovaya kista shei (*Lateral cyst of the neck*). Ufa: Mir pechati; 2019. 78 p. [in Russ]
14. Falileev GF. Opukholi shei (*Neck tumors*). Moscow: Meditsina; 1978. 168 p. [in Russ]
15. Cherenova KI. Morfogistokhimicheskaya kharakteristika bokovykh kist shei (*Morphohistochemical characteristics of lateral neck cysts*). Stomatologiya. 1979;(2):14–16. [in Russ]
16. Abdullaev RYA, [et al.]. Ehkhografiya chelyustno-litsevoi zony (*Echography of the maxillofacial zone*). Kharkiv: Planeta print; 2015. 130 p. [in Russ]

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2025-20-6-105-113
УДК 616-089.843:544.653.1
© Коллектив авторов, 2025

А.Р. Билялов, Д.В. Джуринский, Р.С. Юровских,
И.Ш. Ахатов, Б.Ш. Минасов, Р.Р. Якупов, В.Н. Акбашев,
М.Ф. Галаутдинов, Н.В. Лопатина, Р.Н. Рахматуллин

ОСТЕОИНТЕГРАЦИЯ ТИТАНОВЫХ ИМПЛАНТАТОВ ИЗ TI-AL-NB И TI-6AL-4V С ГИДРОКСИАПАТИТНЫМ ПОКРЫТИЕМ: МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ И ЭНЕРГОДИСПЕРСИОННЫЙ АНАЛИЗ

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

Резюме

Титановые сплавы Ti-6Al-4V и Ti-Al-Nb широко применяются для производства ортопедических имплантатов, однако высокий модуль упругости Ti-6Al-4V и выделение ионов Al и V ограничивают долговременную остеоинтеграцию и вызывают эффект экранирования напряжений (stress shielding).

Цель. Определить влияние модификации поверхности имплантатов из Ti-Al-Nb и Ti-6Al-4V с гидроксиапатитным покрытием и без него на процессы остеоинтеграции и формирования костно-имплантатного интерфейса с использованием энергодисперсионного анализа.

Материал и методы. Титановые имплантаты с различными покрытиями исследовали методами сканирующей электронной микроскопии и энергодисперсионного анализа для оценки морфологии и элементного состава поверхности с последующим сопоставлением полученных данных с литературными сведениями о титановых сплавах и функциональных покрытиях.

Результаты. Гидроксиапатит, нанесенный методом плазменного напыления на Ti-6Al-4V, имеет сниженную адгезионную прочность, тогда как сформировавшийся слой ГА на Ti-Al-Nb ножке без покрытия обеспечивает более плотный контакт между имплантатом и костной тканью.

Ключевые слова: функциональные покрытия, имплантаты, гидроксиапатит, костный аллографт, сканирующая электронная микроскопия, рентгеновская энергодисперсионная спектроскопия.

A.R. Bilyalov, D.V. Dzhurinsky, R.S. Yurovskikh,
I.Sh. Akhatov, B.Sh. Minasov, R.R. Yakupov, V.N. Akbashev,
M.F. Galautdinov, N.V. Lopatina, R.N. Rakhmatullin

OSSEOINTEGRATION OF TITANIUM IMPLANTS MADE OF TI-AL-NB AND TI-6AL-4V WITH HYDROXYAPATITE COATINGS: MORPHOLOGICAL AND ENERGY-DISPERSIVE ANALYSIS

Abstract

Titanium alloys Ti-6Al-4V and Ti-Al-Nb are widely used for orthopaedic implants production; however, the high elastic modulus of Ti-6Al-4V and the release of Al and V ions limit long-term osseointegration and induce a stress shielding effect.

Aim. To evaluate how surface modification of Ti-Al-Nb and Ti-6Al-4V implants with and without hydroxyapatite coating affects osseointegration and the quality of the bone–implant interface using energy-dispersive X-ray spectroscopy.

Material and methods. Titanium implants with different surface coatings were examined. Scanning electron microscopy and energy-dispersive X-ray spectroscopy were performed to characterise interfacial morphology and elemental composition, and the findings were compared with published data on titanium alloys and functional coatings.

Results. Hydroxyapatite applied by plasma spraying on Ti-6Al-4V exhibits reduced adhesive strength, whereas the hydroxyapatite layer formed on the uncoated Ti-Al-Nb stem provides a denser contact between the implant and bone tissue.

Key words. Functional coatings, implants, hydroxyapatite, bone allograft, scanning electron microscopy, energy-dispersive X-ray spectroscopy.

Введение

Титановые сплавы, такие как Ti-6Al-4V (α+β-фазный) и Ti-3Al-2.5Nb (β-стабилизированный), широко применяются в ортопедических и стоматологических имплантатах благодаря их высокой прочности, коррозионной стойкости и биосовместимости. Однако их сравнительно высокий модуль упругости (110-120 ГПа против 10-30 ГПа для костной ткани) вызывает эффект экранирования напряжений («stress shielding»), приводящий к резорбции окружающей кости. Покрытие имплантатов гидроксиапатитом (ГА) усиливает остеоинтеграцию, имитируя минеральную фазу кости и повышая адгезию остеобластов (75,9% за 3 месяца против 45,7% для чистого Ti), но подвержено рискам выделения токсичных ионов Al и V. Сплавы Ti-Al-Nb (например, Ti-6Al-7Nb) обладают меньшей токсичностью за счет замены V на Nb, улучшенной коррозионной стойкостью и модулем упругости более близким к модулю упругости кости [1-7].

Недавние исследования подтверждают, что ГА-покрытие на Ti-Nb сплавах усиливает антибактериальные свойства (установлено отсутствие биопленок через 6 месяцев после имплантации) и остеогенез за счет Nb_2O_5-слоев, превосходя Ti-6Al-4V по таким параметрам, как адгезия клеток и коррозионная стойкость в физиологических условиях. Ком-

позитные ГА/Ti-Nb покрытия повышают твердость до 537 по Викерсу и прочность связи до 29 МПа, обеспечивая долговечность имплантатов [1,8,9].

Традиционные сплавы Ti-6Al-4V не обеспечивают оптимальную интеграцию кости из-за высокой жесткости и возможной цитотоксичности продуктов коррозии, содержащих ионы V и Al. β-стабилизированные Ti-Al-Nb (Ti-Nb) сплавы дают более выраженную и стабильную остеоинтеграцию за счет низкой токсичности и приближенного к параметрам кости модуля упругости [3,10,11]. β-Ti-Nb / Ti-Al-Nb сплавы демонстрируют более низкий модуль и лучшее распределение напряжений, что в экспериментах in vivo сопровождается более плотным костным контактом и меньшей резорбцией кости вокруг имплантата по сравнению с Ti-6Al-4V [4,10].

Для остеоинтеграции сплавов Ti-6Al-4V часто требуется дополнительная модификация поверхности (ГА-покрытия, ионная имплантатация Ca/P, нанесение белковых/пептидных слоев), чтобы обеспечить адекватную адгезию остеобластов и минерализацию матрикса [12-14].

На имплантатах из сплавов Ti-6Al-4V ГА-покрытия достоверно уменьшают подвижность имплантата и напряжения в системе «кость–имплантат», однако базовый материал остаётся лимитирующим фактором из-за высокой жесткости и возможной коррозии [13,15]. Для β-Ti-Nb / Ti-Al-Nb комбинация «низкий модуль + ГА- или Ca/P-покрытие» даёт синергетический эффект: повышается скорость формирования костных перемычек и объём вновь образованной кости вокруг имплантата, что на животных моделях превосходит аналогичные системы на основе Ti-6Al-4V [3,10,16].

Гидроксиапатит (ГА) и его модифицированные версии (с изоморфными замещениями Sr/Zn/Ag/F) значительно улучшают остеоинтеграцию имплантатов из Ti-6Al-4V, повышая процент площади прямого контакта кости с имплантататом на 20-30% за счет имитации минеральной фазы кости и ускорения минерализации. TiO_2 нанотрубки с ультратонкими ALD-покрытиями (atomic layer deposition, атомно-слоевое осаждение) усиливают адгезию и пролиферацию остеобластов на Ti-6Al-4V, снижая воспаление и повышая площадь контакта до 75% за 4 недели. Металлические нитриды, алмазоподобный углерод (diamond-like carbon, DLC) и высокоэнтропийные сплавы дополнительно повышают коррозионную стойкость и антибактериальные свойства, способствуя остеогенезу [1,15,17,18].

Гидроксиапатит превосходит порошок костного аллографта как покрытие для имплантов в части остеоинтеграции благодаря высокой остеокондуктивности, ускорению минерализации и повышению площади контакта на 20-30% в моделях in vivo (кролики, собаки), обеспечивая более быструю и стабильную фиксацию без риска иммунного отторжения. Костный аллографт стимулирует остеоиндукцию за счет факторов роста (BMP, TGF-β), но как порошковое покрытие уступает ГА из-за вариабельности состава и меньшей адгезии к титану. Гидроксиапатит формирует биоактивный слой, имитирующий минеральную фазу кости, что приводит к 5–6-кратному росту прочности связи в ревизионных имплантатах, в отличие от аллографта, который лучше как объемный графт, а не тонкое покрытие [13,19-21].

Порошок аллографта подвержен резорбции и нестабильности адгезии, вызывая воспаление в 10-20% случаев, в то время как ГА обеспечивает предсказуемую биоразлагаемость и антибактериальность [22].

Холодное газодинамическое напыление (ХГН, cold spray) формирует монолитные покрытия с прочностью связи >350 МПа между частицами и >90 МПа с подложкой (Ti6Al4V), без микротрещин от нагрева, в отличие от плазменного напыления, при котором адгезия составляет всего 20-50 МПа при пористости 5-15% [23-25].

Сохраненная фазовая чистота ГА в ХГН стимулирует адгезию остеобластов и минерализацию лучше, чем аморфные покрытия плазменного напыления, снижая высвобождение ионов и воспаление [26,27].

Удар частиц ГА по поверхности титанового имплантата при ХГН формирует механическую диффузионную связь на наноуровне, без разложения ГА на аморфные фазы (ТКФ/CaO), что обеспечивает стабильность под нагрузкой и ускоряет остеоинтеграцию. Скретч-тесты подтверждают критическую нагрузку >60 Н для ХГН против 30-40 Н для плазменного напыления [25,27].

ХГН позволяет наносить толстые (до 1 мм) композитные ГА-Ti покрытия с высокой внутренней прочностью (когезионная прочность) слоя (>350 МПа), подходящие для ортопедических имплантатов [26,27].

Цель исследования – комплексно охарактеризовать процесс остеоинтеграции титановых имплантатов на основе морфологического анализа костно-имплантатного интер-

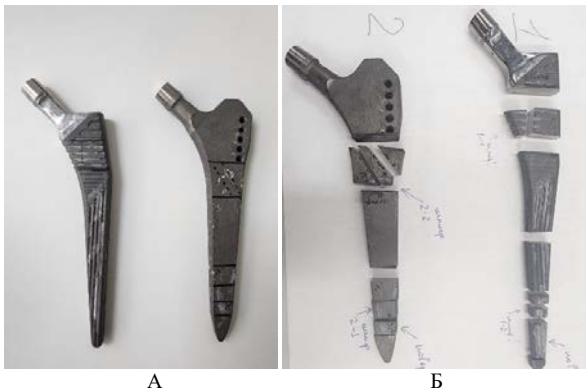
фейса методом сканирующей электронной микроскопии и количественного определения элементного состава контактной зоны с использованием энергодисперсионного рентгеновского спектрального анализа.

Материал и методы

Для исследования были использованы бедренные компоненты (ножки) эндопротезов тазобедренного сустава двух типов – бесцементная система (press-fit) изготовлена из сплава Ti-6Al-4V с покрытием из ГА, нанесенным методом атмосферного плазменного напыления, и ножка эндопротеза типа Zweimuller SL-PLUS MIA из сплава Ti-Al-Nb без покрытия.

Компоненты эндопротезов были получены в результате проведения ревизионного протезирования тазобедренного сустава у пациентов с асептической нестабильностью имплантата.

Нарезка образцов (рис. 1) для проведения сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) осуществлялась отрезным станком Accutom-100 (Struers, Дания) алмазным лезвием (толщина 100 мкм) со скоростью резки 100 об/мин).



А Б

Рис. 1. Ножки эндопротезов до и после распиливания

Особенности микроструктуры покрытия были охарактеризованы с использованием растрового электронного микроскопа с автоэлектронной эмиссией (FE SEM) в режиме обратнорефлектированных электронов. Микроскоп FE SEM (Quattro S, Thermo Fisher Scientific, США) был оснащён приставкой для энергодисперсионного рентгеновского спектроскопического анализа (EDS), которая использовалась для определения элементного состава.

Результаты

На основе представленных SEM-изображений спилов ножки с покрытием ГА методом плазменного напыления (режим CBS – катодолюминесценция/обратно-рассеянные электроны, ускоряющее напряжение 10 кВ, увеличения 500-2000×) определены следующие морфологические и структурные характеристики. Покрытие гидроксиапатитом на титановой подложке демонстрирует неоднородную структуру с чётко различимым интерфейсом ГА-Ti (рис. 2). Присутствуют микропоры и микротрещины в покрытии, указывающие на резорбцию ГА.

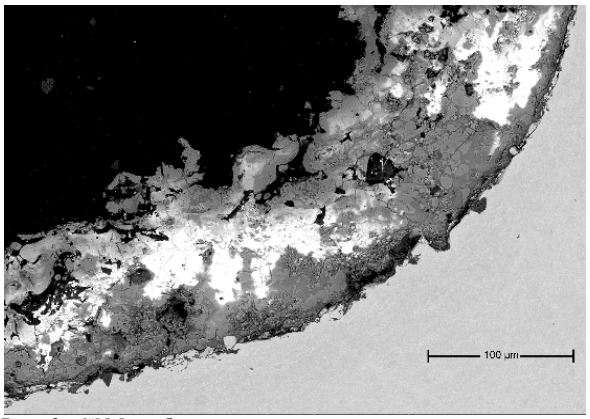


Рис. 2. СЭМ-изображение поперечного среза титанового имплантата с плазменно-нанесённым ГА покрытием: выраженная пористость и микротрещины в массиве покрытия, очаги вторичной кальцификации в приповерхностной зоне и частичное расслоение на границе «покрытие-титановая подложка» (режим 10 кВ, ×1000)

При увеличении 1500-2000× (рис. 3) видна полиморфная микроструктура ГА-слоя с двумя типами кристаллических фаз: крупные апатитовые кристаллы (белые участки, 5-20 мкм) и более мелкие аморфные/парциальные фазы (серые области). Это характерно для плазменного осаждения (APS, >10 000°C), при котором происходят переплавка и частичная аморфизация исходного ГА, приводящая к смеси кристаллического ГА и аморфного трикальцифосфата (ТКФ).

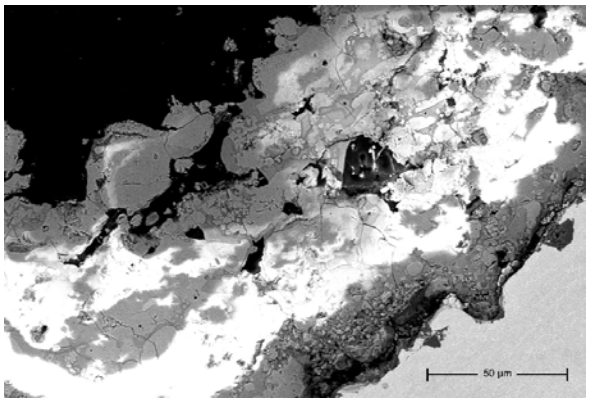


Рис. 3. СЭМ-изображение плазменно нанесённого гидроксиапатитового покрытия на титановой подложке: крупные переплавленные агломераты ГА, выраженная микропористость и сеть межчастичных трещин, локальные каверны и участки вторичной кальцификации в приповерхностной зоне (режим 10 кВ, ×2000)

Видны межслойные микротрещины, особенно вдоль интерфейса ГА-Ti (3-10 мкм шириной). Возможно, эти дефекты возникают

из-за несоответствия коэффициентов теплового расширения, что приводит к остаточным напряжениям при охлаждении после плазменного напыления. Трещины указывают на постепенное ослабление адгезии в течение периода имплантации.

Пористость покрытия варьирует от 3 до 8%. Неравномерные скопления пор хорошо видны при увеличении 2000× (рис. 3) и представляют собой своеобразные депо для ионов и микроорганизмов, что способствует как биодеградации, так и возможному воспалительному ответу.

На интерфейсе ГА-кость наблюдаются признаки вторичной минерализации (белые отложения).

На низких увеличениях видна чёткая граница между имплантатом и остеоидом (светло-серая область). Визуализируются коллагеновые волокна (линейные структуры), но контакт неплотный – между покрытием и костью видны зазоры, что свидетельствует о неполной остеоинтеграции и возможном образовании фиброзной капсулы.

Изображение плазменного ГА-покрытия демонстрирует типичные признаки деградации после длительной (>4 лет) имплантации: микротрещины, эрозию поверхности, аморфизацию и снижение остеоинтеграции.

Представленные микрофотографии отражают морфологию ГА-покрытия в дистальной зоне ножки протеза, свидетельствующие о деградации, обусловленной биохимическими и коррозионными факторами (рис. 4).

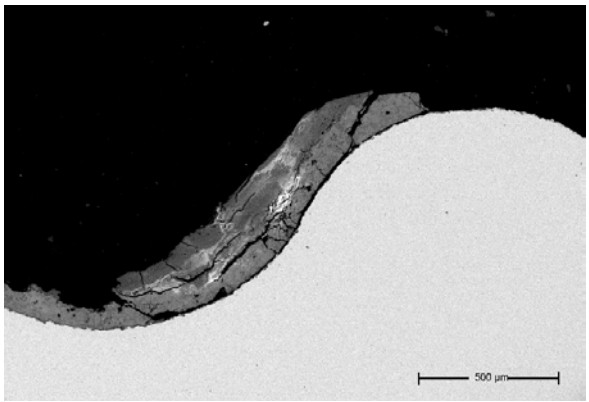


Рис. 4. СЭМ-изображение поперечного среза титанового имплантата с плазменным ГА-покрытием: локальное разрушение и фрагментация покрытия в области изгиба поверхности, множественные межслойные и сквозные трещины, свидетельствующие о снижении адгезионной и когезионной прочности (режим 10 кВ, ×200)

На рис. 4 визуализируется чёткая демаркационная линия между светлым ГА-слоем и титановой подложкой. В отличие от нагруженных зон, в которых деламинация происходит локально, здесь наблюдается протяжённое расслаивание фронтом вдоль всего среза, предположительно вызванное осмотической деградацией и гидролизом интерфейса.

На срезе видна многослойная структура покрытия: верхний слой (~20-30 мкм) – полиморфный ГА с крупными кристаллами (10-30 мкм); средний слой (~30-50 мкм) – смешанная фаза аморфного оксида и недокристаллизованного апатита (серые области); нижний переходный слой (~10-20 мкм) – окисленный титан (TiO-, светло-серый).

На изображениях проксимального отдела ножки протеза (более нагруженная зона) (рис. 5) видны острые сколы и расслаивание, определяется прогрессивная гидролитическая деградация с образованием систематичной сети микротрещин, параллельных интерфейсу, и полной потерей остеоинтеграции. Это указывает на критическое значение тепловых остаточных напряжений и недостаточной адгезии, независимо от нагрузок.

Поверхность титанового имплантата без покрытия ГА на СЭМ-срезах представлена однофазной титановой матрицей с выраженной субповерхностной зоной повреждения и минимальными признаками сохранённой остеоинтеграции.

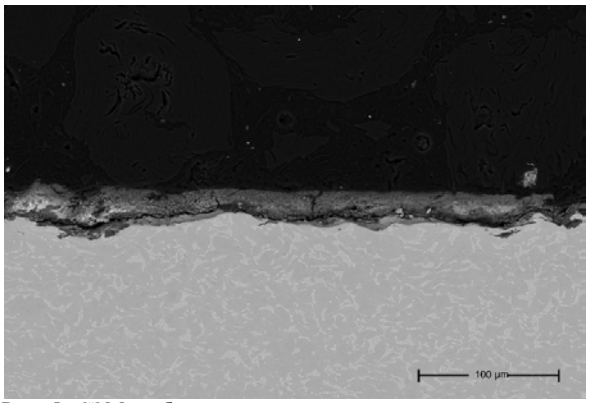


Рис. 5. СЭМ-изображение поперечного среза титанового имплантата без покрытия: однородная α+β-структура Ti-сплава и тонкий субповерхностный слой с минимальными признаками минерализованной ткани и локальными зазорами по границе «кость – фиброзная ткань – титан», свидетельствующими о неполной остеоинтеграции (режим 15 кВ, ×1000)

На рис. 6 виден поперечный срез титанового имплантата, на поверхности которого сохраняется слой костной ткани после извлечения и механического распила.

В нижней части изображения располагается однородная светло-серая область с характерной пластинчатой структурой α+β-Ti-сплава, соответствующая массиву титановой подложки. Следы деформации указывают на воздействие режущего инструмента при подготовке шлифа. Над титаном формируется сочетанный переходный слой: более светлая зона с гранулярной, пористой микроструктурой, интерпретируемая как минерализован-

ный интерфейс (кальций-фосфатные отложения и частично ремоделированная кость).

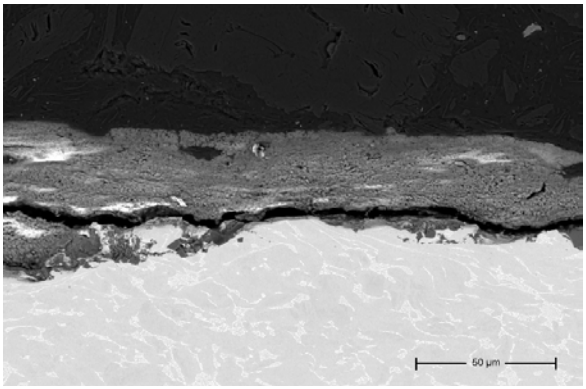


Рис. 6. СЭМ-изображение костно-имплантатного интерфейса: компактная костная ткань с выраженной пористостью и зоной ремоделирования над поверхностью Ti-сплава, разделённая протяжёнными межфазными трещинами и полостями (режим 10 кВ, ×2000)

По границе «титан-минерализованный слой» прослеживаются участки микротрещин и локальных отрывов, на которых костный (минерализованный) материал отслоился от металла, формируя щели и каверны, заполненные фрагментами ткани и продуктами распила, что указывает на ограниченную адгезионную прочность интерфейса и частичное нарушение контакта при эксплуатации и в процессе механического разделения образца.

На СЭМ-изображениях дистальной части ножки типа Zweimuller без покрытия визуализируется гладкая титановая подложка с тонкой коррозионно-модифицированной поверхностной зоной и фрагментарным контактом с окружающей тканью (рис. 7).

Над титаном располагается слой с локальными расширениями и узкими линейными зонами высокой яркости. Эти светлые, практически непрерывные линии толщиной 3-8 мкм интерпретируются как участки вторичной кальцификации или отложений солей кальция-фосфора вдоль границы раздела, что указывает на попытку организма минерализовать интерфейс при отсутствии истинного интегрированного покрытия.

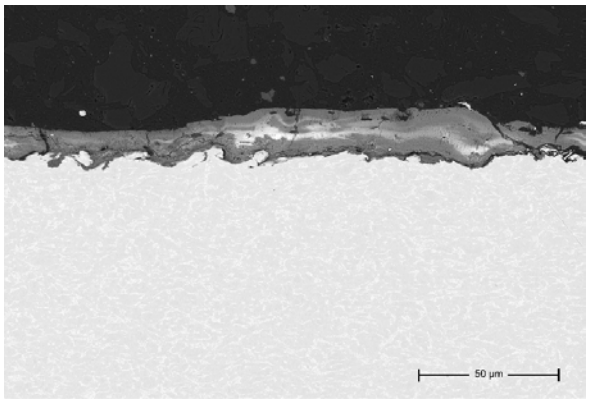


Рис. 7. СЭМ-изображение дистальной зоны титанового имплантата без ГА- покрытия: гладкая поверхность Ti-сплава с тонким, локально прерывающимся минерализованным слоем с отдельными зазорами, что свидетельствует о низкой степени прямого костного контакта (режим 15 кВ, ×500)

Вдоль интерфейса заметны протяжённые микротрещины и зазоры, местами разделяющие яркий минерализованный слой на сегменты, что отражает низкую прочность контакта кость–титан в дистальной части. В ряде областей минерализованный слой практически полностью отделён от металла, формируя полость между титаном и тканью, что свидетельствует о развитии фиброзной капсулы и отсутствии прямого костного мостика, характерного для успешной остеоинтеграции.

Энергодисперсионный рентгеновский спектральный анализ (ЭДС) ножки протеза с покрытием ГА, выполненный при ускоряющем напряжении 10 кВ и размере пикселя 0,76 мкм, подтвердил формирование однородного кальций-фосфатного слоя, близкого по составу к гидроксиапатиту (табл. 1).

Таблица 1

Результаты РЭМ-ЭДС анализа кальций-фосфатного слоя: атомные и массовые доли кальция и фосфора на поверхности имплантата, покрытого ГА- методом плазменного напыления

Параметры	Атомная доля, %		Массовая доля, %	
	Фосфор (P)	Кальций (Ca)	Фосфор (P)	Кальций (Ca)
Измерение 1	34,85	65,15	29,24	70,76
Измерение 2	34,52	65,48	28,94	71,06
Измерение 3	36,86	63,14	31,09	68,91
Среднее	35,41	64,59	29,76	70,24
Стандартное отклонение, σ	1,27	1,27	1,16	1,16
Стандартная ошибка среднего, σ_mean	0,73	0,73	0,67	0,67

Во всех трёх анализируемых точках спектра регистрируются только линии кальция и фосфора; вклад углерода, азота, кислорода и хлора в пределах порога чувствительности детектора не выявлен, что свидетельствует об отсутствии значимой органической или галогенсодержащей фазы в зоне анализа. По атомным концентрациям среднее содержание фосфора составляет 35,4 ат.%, кальция – 64,6 ат.% ($\sigma \approx 1{,}27$ ат.%), что соответствует атомному отношению $Ca/P \approx 1{,}82$ и указывает на небольшое обогащение кальцием по сравнению со стехиометрическим гидроксиапатитом ($Ca/P = 1{,}67$), характерное для высокотем-

пературных плазменных покрытий.

Нормированные массовые концентрации (≈29,8 мас.% P и 70,2 мас.% Ca) демонстрируют низкий разброс между спектрами (σ ≈ 1,16 мас.%, σ_mean <1 мас.%), что подтверждает химическую однородность кальций-фосфатного слоя на исследованном участке и отсутствие выраженных изменений состава на поверхности. Полученные ЭДС-данные согласуются с морфологией, наблюдаемой на поперечных срезах, и используются для интерпретации фазового состояния и потенциальной биодеградации покрытия в условиях длительной имплантации.

ЭДС ножки протеза типа Zweimuller без покрытия, проведённый при 10 кВ и размере пикселя 0,19 мкм, показал, что исследуемый слой представлен однородной кальций-фосфатной фазой без детектируемых примесей углерода, азота, кислорода и хлора (табл. 2).

По нормированным массовым долям среднее содержание фосфора составляет 28,5 мас.%, кальция – 71,5 мас.% (σ ≈ 0,87 мас.% по каждому элементу), что свидетельствует о высокой повторяемости измерений в четырёх точках и химической однородности покрытия в пределах поля зрения 40 мкм. В атомных процентах концентрации составляют 34,0 ат.% P и 66,0 ат.% Ca (σ ≈ 0,95 ат.%), что соответствует отношению Ca/P ≈ 1,94, существенно превышающему стехиометрическое значение гидроксиапатита (1,67) и указывающему на кальций-обогащённый характер фазы.

Таблица 2

Результаты РЭМ-ЭДС анализа кальций-фосфатного слоя:
атомные и массовые доли кальция и фосфора на поверхности имплантата без покрытия

Параметры	Атомная доля, %		Массовая доля, %	
	Фосфор (P)	Кальций (Ca)	Фосфор (P)	Кальций (Ca)
Измерение 1	33,29	66,71	27,83	72,17
Измерение 2	35,35	64,65	29,70	70,30
Измерение 3	33,92	66,08	28,40	71,60
Измерение 4	33,36	66,64	27,90	72,10
Среднее	33,98	66,02	28,46	71,54
Стандартное отклонение, σ	0,95	0,95	0,87	0,87
Стандартная ошибка среднего, σ_mean	0,48	0,48	0,43	0,43

Повышенное отношение Ca/P и отсутствие сигнала от Ti, Al или V подтверждают, что анализируемая область относится к кальций-богатому фосфатному слою, а не к титановой подложке или смешанной зоне, и может включать Ca-избыточные продукты разложения гидроксиапатита (например, оксид кальция). Низкие значения σ_mean (<0,5 ат.% и <0,5 мас.%) указывают на отсутствие выраженных химических градиентов в пределах слоя, что важно для сопоставления с морфологией интерфейса и оценкой стабильности покрытия в условиях длительной имплантации.

Обсуждение

Комплексный анализ СЭМ-микрофотографий и ЭДС-данных показывает принципиально различные сценарии взаимодействия кости с титановой подложкой в зависимости от наличия и качества покрытий, а также степени деградации поверхностных слоёв.

СЭМ-изображения дистальной части протеза без покрытия демонстрируют гладкую титановую подложку с типичной α+β-структурой Ti. Между металлом и окружающей тканью формируются узкий, местами прерывающийся минерализованный слой и система линейных зазоров и микротрещин, что указывает на фиброзную, а не костную интеграцию: кость или фиброзная ткань отделены от металла щелями шириной до десятков микрометров. ЭДС-анализ подложки показывает классический состав Ti-6Al-4V (≈92 об.% Ti, 5 об.% Al, 3 об.% V; ≈88 об.% Ti, 9 об.% Al, 2.7 об.% V) без обогащения или вымывания легирующих элементов, то есть коррозионные процессы в металле минимальны. Таким образом, причиной недостаточной остеоинтеграции данного имплантата является отсутствие биоактивного слоя, а не деградация самого титана.

Поперечные СЭМ-срезы имплантата с гидроксиапатитовым покрытием, нанесённым методом атмосферного плазменного напыления, демонстрируют трёхслойную структуру: титан, переходная зона и массивное HA-покрытие, контактирующее с костной/фиброзной тканью. В покрытии выражены пористость (3-10%), крупные переплавленные участки и развита сеть микротрещин, ориентированных параллельно и перпендикулярно интерфейсу ГА-Ti, что отражает высокие остаточные термические напряжения и циклическую нагрузку in vivo. В ряде зон интерфейс частично отделён, видны локальные деламинации и каверны, наполненные тканевыми остатками, что свидетельствует о снижении адгезии и возможном микродвижении имплантата. ЭДС покрытия в разных областях подтверждает наличие кальций-фосфатной фазы с повышенным Ca/P-отношением. Такое обогащение кальцием и отсутствие стехиометрического Ca/P=1,67 указывает на частич-

ное разложение НА при плазменном напылении (формирование CaO, Ca-богатых фаз) и последующую неравномерную переработку покрытия in vivo, что снижает его растворимость и биодоступность фосфата. В сочетании с высокой пористостью и трещиноватостью это приводит к нестабильному интерфейсу кость-покрытие.

СЭМ-микрофотографии с высоким увеличением показывают локальные яркие, практически линейные включения вдоль границы между покрытием и тканью, а также отдельные островки светлой фазы на титане без покрытия. Их ЭДС данные (Ca/P >1,8) соответствуют богатым кальцием фосфатам, что можно трактовать как вторичную минерализацию и/или перераспределение продуктов растворения ГА-покрытия к интерфейсу с тканью. Однако такая минерализация носит прерывистый, «нитевидный» характер и не формирует сплошного костного мостика; напротив, вокруг этих зон часто видны микротрещины и зазоры, что свидетельствует о слабой механической связи и склонности к отслоению при нагрузке.

Сравнение имплантата без покрытия и образца с ГА-покрытием ясно показывает, что сама по себе титановая подложка химически стабильна и не претерпевает значимого изменения состава по данным ЭДС, однако без биоактивного слоя формируется лишь фиброзный контакт с дистальной костью. Наличие плазменного ГА-покрытия создаёт потенциально биоактивный интерфейс, но высокотемпературная технология приводит к обогащению кальцием фазы, развитию пористости и остаточных напряжений; это проявляется в микротрещинах, деламинации и негомогенной вторичной минерализации, ограничивая долгосрочную фиксацию. По сути, в клинической ситуации недостаточная стабильность и химическая неоднородность покрытия нивелируют его преимущества по сравнению с «голым» титаном: в обоих случаях на срезах преобладают зазоры и фиброзная ткань, а непрерывный костный контакт отсутствует.

Заключение

Совместный СЭМ/ЭДС-анализ показывает, что для обеспечения долговременной остеоинтеграции титановых имплантатов критично не только наличие кальций-фосфатного слоя, но и его фазовая стехиометрия, пористость и отсутствие термически индуцированных дефектов. Эти данные экспериментально обосновывают необходимость применения низкотемпературных технологий нанесения ГА (например, холодного газодинамического напыления или электрохимических методов), позволяющих сохранять стехиометрический Ca/P, высокую кристалличность и плотную адгезию к титану, что должно быть связано с более устойчивой остеоинтеграцией и снижением риска нестабильности имплантата.

Финансирование. *Данная работа выполнена в рамках приоритетного прикладного научного исследования в рамках Государственного задания Минздрава России. Номер государственного учета в ЕГИСУ НИОКТР-124121700079-8.*

Сведения об авторах статьи:

Билялов Азат Ринатович – к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, ул. Ленина, 3. E-mail: bilyalov@bashgmu.ru.

Джуринский Дмитрий Викторович – к.т.н., доцент, с.н.с. лаборатории математического моделирования ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, ул. Ленина, 3.

Юровских Роман Сергеевич – зав. лабораторией математического моделирования ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, ул. Ленина, 3.

Ахатов Искандер Шаукатович – д.ф.-м.н., профессор, гл.н.с. лаборатории математического моделирования ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, ул. Ленина, 3.

Минасов Булат Шамильевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, ул. Ленина, 3.

Якупов Расуль Радикович – д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, ул. Ленина, 3.

Акбашев Владислав Николаевич – ассистент кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, ул. Ленина, 3.

Галаутдинов Марс Фларитович – зав. лабораторией аддитивных технологий ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, ул. Ленина, 3.

Лопатина Наталья Викторовна – к.м.н., ассистент кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, ул. Ленина, 3.

Рахматуллин Ринат Нургаянович – к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hydroxyapatite-Coated Titanium Dental Implants / O. Ziyat [et al.] // OALib. – 2025. – Vol. 12(04). – P. 1-23.
2. TiO2/HA and Titanate/HA Double-Layer Coatings on Ti6Al4V Surface and Their Influence on In Vitro Cell Growth and Osteogenic Potential / M. Ehlert [et al.] // J Funct Biomater. – 2022. – Vol. 13(4). – P. 271.
3. Exploring the Broad Spectrum of Titanium–Niobium Implants and Hydroxyapatite Coatings–A Review / R. Radulescu [et al.] // Materials. – 2024. – Vol. 17(24). – P. 6206.
4. Multiscale design of an additively manufactured Ti–Nb alloy with nanostructured Sr-substituted hydroxyapatite coating for bone tissue engineering / M. Kozadaeva [et al.] // Ceram Int. – 2025. – Vol. 51(25). –P. 46323-42.

5. Application of Hydroxyapatite Composites in Bone Tissue Engineering: A Review // W Liu [et al.] // J Funct Biomater. – 2025. – Vol. 16(4). – P. 127.
6. Recent Advancements in Materials and Coatings for Biomedical Implants / K.K. Amirtharaj Mosas [et al.] // Gels. – 2022. – Vol. 8(5). – P. 323.
7. Recent Advances and Prospects in β-type Titanium Alloys for Dental Implants Applications / J.V. Calazans Neto [et al.] // ACS Biomater Sci Eng. – 2024. –Vol. 10. – P. 6029-60.
8. Effect of hydroxyapatite coating thickness on inflammation and osseointegration of Ti–29Nb–13Ta-4.6Zr (TNTZ) implants / N.F. Nuswantoro // J Mater Res Technol. – 2024. – Vol. 30. – P. 6210-7.
9. Nadian, N. Innovative plasma spray coating of HA-Ti-MgO composite on Ti6Al4V alloy for enhanced performance / N. Nadian, S. Nourouzi, H. Jamshidi Aval // J Mater Sci Mater Med. – 2025. – Vol. 36(1). – P. 63.
10. Biocompatibility and osseointegration properties of a novel high strength and low modulus β- Ti10Mo6Zr4Sn3Nb alloy / Liu J [et al.] // Front Bioeng Biotechnol. – 2023. – Vol. 11. – P. 1127929.
11. Optimizing Manufacturing and Osseointegration of Ti6Al4V Implants through Precision Casting and Calcium and Phosphorus Ion Implantation? In Vivo Results of a Large-Scale Animal Trial / J. Wölfle-Roos [et al.] // Materials. – 2020. – Vol. 13(7). – P. 1670.
12. Engineering a Hybrid Ti6Al4V-Based System for Responsive and Consistent Osteogenesis / F. Melo-Fonseca [et al.] // ACS Omega. – 2024. – Vol. 9(8). –P. 8985-94.
13. Chamrad, J. Beneficial osseointegration effect of hydroxyapatite coating on cranial implant – FEM investigation / J. Chamrad, P. Marcián, J. Cizek // PLOS ONE. – 2021. – Vol. 16(7). – P.e0254837.
14. A critical review on multifunctional surface strategies for titanium alloys in bioactive and durable implants / J. Murugan [et al.] // Bioeng. – 2025. – Vol. 1. – P. 100009.
15. In vivo osteogenesis of plasma sprayed ternary-ion doped hydroxyapatite coatings on Ti6Al4V for orthopaedic applications / I. Ratha [et al.] // Ceram Int. – 2022. – Vol. 48(8). – P. 11475-88.
16. What enhancement could β-titanium bring to oral implantology? / C. Montet [et al.] // Dent Mater. – 2025. – S0109564125008103.
17. Kumar, A. Surface modification of Ti6Al4V alloy via advanced coatings: Mechanical, tribological, corrosion, wetting, and biocompatibility studies / A. Kumar, G. Singh // J Alloys Compd. – 2024. – Vol. 989. – P.174418.
18. Enhancement of biocompatibility of anodic nanotube structures on biomedical Ti–6Al–4V alloy via ultrathin TiO2 coatings / M. Sepúlveda [et al.] // Front Bioeng Biotechnol. – 2024. – Vol. 12. – P.1515810.
19. Neto, J. Hydroxyapatite coatings versus osseointegration in dental implants: A systematic review / J. Neto, A. Teixeira, A. Cândido // J Prosthet Dent. – 2025. – Vol. 134(1). – P. 92-9.
20. Arcos, D. Substituted hydroxyapatite coatings of bone implants / D. Arcos, M. Vallet-Regí // J Mater Chem B. – 2020. – Vol. 8(9). – P. 1781-800.
21. Søballe, K. The effects of hydroxyapatite coating and bone allograft on fixation of loaded experimental primary and revision implants / K. Søballe [et al.] // Acta Orthop Scand. – 2003. – Vol. 74(3). – P. 239-47.
22. Evaluation of the osteogenesis and osseointegration of titanium alloys coated with graphene: an in vivo study / K. Li [et al.] // Sci Rep. – 2018. – Vol. 8(1). –P. 1843.
23. Plasma Spray vs. Electrochemical Deposition: Toward a Better Osteogenic Effect of Hydroxyapatite Coatings on 3D-Printed Titanium Scaffolds / Y. Sun [et al.] // Front Bioeng Biotechnol. – 2021. – Vol. 9. – P.705774.
24. Wicaksono, R.A. Current Trends and Future Perspective for Cold Spray Metal-Ceramic Composites / R.A. Wicaksono, A. Ardeshiri Lordejani, S. Bagherifard // Adv Eng Mater. – 2025. – Vol. 27(10). – P. 2401657.
25. Zhou, X. Electrochemical behavior of cold sprayed hydroxyapatite/titanium composite in Hanks' solution / X. Zhou, P. Mohanty // Electrochimica Acta. – 2012. – Vol. 65. – P. 134-40.
26. Development of High-Flexural-Strength Titanium/Hydroxyapatite Biocomposites via Cold Spray Deposition with Titanium and Niobium Bond Coats / F. Andami [et al.] // ACS Biomater Sci Eng. – 2025. –acsbiomaterials.5c01182.
27. Porous titanium-hydroxyapatite composite coating obtained on titanium by cold gas spray with high bond strength for biomedical applications / J. Guillem-Marti // Colloids Surf B Biointerfaces. – 2019. – Vol. 180. – P. 245-53.

REFERENCES

1. Ziyat O, et al. Hydroxyapatite-Coated Titanium Dental Implants. OALib. 2025;12(04):1–23.
2. Ehlert M, et al. TiO2/HA and Titanate/HA Double-Layer Coatings on Ti6Al4V Surface and Their Influence on In Vitro Cell Growth and Osteogenic Potential. J Funct Biomater. 2022;13(4):271.
3. Radulescu R, et al. Exploring the Broad Spectrum of Titanium–Niobium Implants and Hydroxyapatite Coatings—A Review. Materials. 2024;17(24):6206.
4. Kozadaeva M, et al. Multiscale design of an additively manufactured Ti–Nb alloy with nanostructured Sr-substituted hydroxyapatite coating for bone tissue engineering. Ceram Int. 2025;51(25):46323–42.
5. Liu W, et al. Application of Hydroxyapatite Composites in Bone Tissue Engineering: A Review. J Funct Biomater. 2025;16(4):127.
6. Amirtharaj Mosas KK, et al. Recent Advancements in Materials and Coatings for Biomedical Implants. Gels. 2022;8(5):323.
7. Calazans Neto JV, et al. Recent Advances and Prospects in β-type Titanium Alloys for Dental Implants Applications. ACS Biomater Sci Eng. 2024;10:6029–60.
8. Nuswantoro NF. Effect of hydroxyapatite coating thickness on inflammation and osseointegration of Ti–29Nb–13Ta-4.6Zr (TNTZ) implants. J Mater Res Technol. 2024;30:6210–7.
9. Nadian N, Nourouzi S, Jamshidi Aval H. Innovative plasma spray coating of HA-Ti-MgO composite on Ti6Al4V alloy for enhanced performance. J Mater Sci Mater Med. 2025;36(1):63.
10. Liu J, et al. Biocompatibility and osseointegration properties of a novel high strength and low modulus β- Ti10Mo6Zr4Sn3Nb alloy. Front Bioeng Biotechnol. 2023;11:1127929.
11. Wölfle-Roos J, et al. Optimizing Manufacturing and Osseointegration of Ti6Al4V Implants through Precision Casting and Calcium and Phosphorus Ion Implantation? In Vivo Results of a Large-Scale Animal Trial. Materials. 2020;13(7):1670.
12. Melo-Fonseca F, et al. Engineering a Hybrid Ti6Al4V-Based System for Responsive and Consistent Osteogenesis. ACS Omega. 2024;9(8):8985–94.
13. Chamrad J, Marcián P, Cizek J. Beneficial osseointegration effect of hydroxyapatite coating on cranial implant – FEM investigation. PLOS ONE. 2021;16(7):e0254837.
14. Murugan J, et al. A critical review on multifunctional surface strategies for titanium alloys in bioactive and durable implants. Bioeng. 2025;1:100009.
15. Ratha I, et al. In vivo osteogenesis of plasma sprayed ternary-ion doped hydroxyapatite coatings on Ti6Al4V for orthopaedic applications. Ceram Int. 2022;48(8):11475–88.
16. Montet C, et al. What enhancement could β-titanium bring to oral implantology? Dent Mater. 2025:S0109564125008103.
17. Kumar A, Singh G. Surface modification of Ti6Al4V alloy via advanced coatings: Mechanical, tribological, corrosion, wetting, and biocompatibility studies. J Alloys Compd. 2024;989:174418.

18. Sepúlveda M, et al. Enhancement of biocompatibility of anodic nanotube structures on biomedical Ti–6Al–4V alloy via ultrathin TiO2 coatings. Front Bioeng Biotechnol. 2024;12:1515810.
19. Neto J, Teixeira A, Cândido A. Hydroxyapatite coatings versus osseointegration in dental implants: A systematic review. J Prosthet Dent. 2025;134(1):92–9.
20. Arcos D, Vallet-Regí M. Substituted hydroxyapatite coatings of bone implants. J Mater Chem B. 2020;8(9):1781–800.
21. Søballe K, et al. The effects of hydroxyapatite coating and bone allograft on fixation of loaded experimental primary and revision implants. Acta Orthop Scand. 2003;74(3):239–47.
22. Li K, et al. Evaluation of the osteogenesis and osseointegration of titanium alloys coated with graphene: an in vivo study. Sci Rep. 2018;8(1):1843.
23. Sun Y, et al. Plasma Spray vs. Electrochemical Deposition: Toward a Better Osteogenic Effect of Hydroxyapatite Coatings on 3D-Printed Titanium Scaffolds. Front Bioeng Biotechnol. 2021;9:705774.
24. Wicaksono RA, Ardeshiri Lordejani A, Bagherifard S. Current Trends and Future Perspective for Cold Spray Metal-Ceramic Composites. Adv Eng Mater. 2025;27(10):2401657.
25. Zhou X, Mohanty P. Electrochemical behavior of cold sprayed hydroxyapatite/titanium composite in Hanks' solution. Electrochimica Acta. 2012;65:134–40.
26. Andami F, et al. Development of High-Flexural-Strength Titanium/Hydroxyapatite Biocomposites via Cold Spray Deposition with Titanium and Niobium Bond Coats. ACS Biomater Sci Eng. 2025:acsbiomaterials.5c01182.
27. Guillem-Marti J. Porous titanium-hydroxyapatite composite coating obtained on titanium by cold gas spray with high bond strength for biomedical applications. Colloids Surf B Biointerfaces. 2019;180:245–53.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2025-20-6-114-121
УДК 616.6-078:579.61
© Коллектив авторов, 2025

В.А. Воробьев[1,2], В.Н. Павлов[1], Д.О. Костюченко[3],
А.М. Пушкарев[1,4], Д.В. Кернер[5], Е.А. Кириленко[2]

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ИНФЕКЦИЯМИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

[1]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа
[2]ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Иркутск
[3]ООО «КДЦ «МЕДИКЛИНИК», г. Пенза
[4]ГБУЗ «Республиканская клиническая больница имени Г.Г. Куватова», г. Уфа
[5]ООО «Линия Жизни», г. Иркутск

Резюме

Цель. Проанализировать эффективность лазерной терапии при хроническом рецидивирующем цистите у женщин на основании систематического обзора литературы.

Материал и методы. Поиск выполнен в MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane Library и eLIBRARY до января 2025 г. Включены исследования с применением лазерной терапии (внутрипузырной, вагинальной и др.) у женщин с хроническим бактериальным циститом. Оценили результаты терапии: частота рецидивов, симптомы, качество жизни и безопасность.

Результаты. В анализ включено 6 исследований (357 пациенток). По сравнению со стандартным лечением лазерная терапия снижала риск рецидива цистита (OR 0,21; 95% ДИ 0,11–0,41; p<0,001) и уменьшала выраженность симптомов. Серьёзных побочных эффектов не отмечено.

Заключение. Лазерная терапия – безопасное и перспективное дополнение при хроническом цистите, способное уменьшить частоту рецидивов и выраженность симптомов, однако необходимы крупные многоцентровые исследования для подтверждения эффективности.

Ключевые слова: хронический бактериальный цистит; рецидивирующие инфекции мочевых путей; лазеротерапия; внутрипузырная лазерная терапия; влагалищный лазер; PRISMA 2020; мета-анализ.

V.A. Vorobev, V.N. Pavlov, D.O. Kostyuchenko,
A.M. Pushkarev, D.V. Kerner, E.A. Kirilenko

EFFICACY OF LASER THERAPY IN WOMEN WITH RECURRENT BLADDER INFECTIONS

Abstract

Objective. To evaluate the effectiveness of laser therapy in women with chronic recurrent cystitis based on a systematic literature review.

Material and methods. A search was conducted in MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane Library, and eLIBRARY up to January 2025. Studies assessing intravesical, vaginal, or other laser therapies in women with chronic bacterial cystitis were included. Primary outcomes: recurrence rate, symptom severity, quality of life, and safety.

Results. Six studies (357 patients) were analyzed. Laser therapy significantly reduced cystitis recurrence (OR 0.21; 95% CI 0.11–0.41; p<0.001) and improved symptoms compared with standard therapy. No serious adverse events were reported.

Conclusion. Laser therapy appears to be a safe and promising adjunct for chronic cystitis, reducing recurrence and symptom burden; however, further large multicenter studies are required to confirm its long-term efficacy.

Keywords: chronic bacterial cystitis; recurrent urinary tract infections; laser therapy; intravesical laser therapy; vaginal laser; PRISMA 2020; meta-analysis.

Введение

Хронический бактериальный цистит, или рецидивирующая инфекция мочевого пузыря (ИМП), является одной из наиболее частых урологических проблем у женщин репродуктивного возраста [1]. Рецидивирующим считается цистит с ≥2 обострениями в 6 месяцев или ≥3 эпизодами в год [2,3]. Предрасполагающими к хроническому течению факторами являются: анатомо-функциональные особенности и нарушения уродинамики нижних мочевых путей, нарушение микроциркуляции слизистой мочевого пузыря, высокая вирулентность микроорганизмов и снижение локальных иммунных механизмов защиты [3].

Стандартной основой лечения хронического бактериального цистита остаются антибактериальная терапия и профилактика инфекций, в том числе методы иммуно- и фитопрофилактики, а также модификация образа жизни [2,5]. Однако даже на фоне профилактики частота рецидивов остаётся высокой. Таким образом, результаты терапии хрониче-

ского рецидивирующего цистита остаются неудовлетворительными, что обусловливает необходимость поиска новых терапевтических подходов [1].

В последние годы лазеротерапия рассматривается как эффективный и безопасный метод лечения хронических воспалительных заболеваний. Низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) оказывает выраженное биологическое действие без значимых побочных эффектов и хорошо сочетается с другими видами терапии [6]. Экспериментально показано, что НИЛИ улучшает микроциркуляцию и трофику тканей, усиливает активность митохондрий и синтез АТФ, повышает антиоксидантную активность (например, каталазы) и стимулирует фагоцитарную функцию макрофагов, обеспечивая противовоспалительный, противоотёчный, иммуномодулирующий и анальгезирующий эффекты [1,6]. Для мочевого пузыря это может способствовать восстановлению уротелия и местных защитных механизмов, что снижает частоту обострений цистита.

Помимо низкоэнергетической физиотерапии лазер применяется и в хирургическом лечении хронических поражений мочевого пузыря [7]. При цистите, ассоциированном с лейкоплакией или персистирующими язвами, используют лазерную коагуляцию (абляцию) изменённой слизистой [8]. При интерстициальном цистите с язвами Ханнера эндоскопическая Nd:YAG-абляция значительно снижает боль и дизурию. В проспективном исследовании Rofeim et al. (2001) у 24 женщин интенсивность боли по ВАШ уменьшилась с 9,1 до 1,2 балла, а интервал между мочеиспусканиями увеличился с 30 до 102 минут; эффект сохранялся в среднем 23 месяца [9]. Эти данные подтверждают потенциал лазерных технологий в лечении хронических поражений мочевого пузыря.

Внутрипузырная лазеротерапия показала обнадёживающие результаты в сочетании со стандартной терапией [1]. Активно изучаются также трансвагинальная лазеротерапия у женщин в менопаузе (фракционный CO_2-лазер) [6] и фотодинамическая терапия с введением фотосенсибилизаторов в пузырь [11]. Однако их эффективность и безопасность пока не подтверждены исследованиями высокого уровня доказательности.

Цель работы – систематически обобщить данные о лазеротерапии при хронических рецидивирующих заболеваниях мочевого пузыря у женщин, оценить её эффективность по сравнению с традиционными методами профилактики рецидивов, рассмотреть риск смещения и определить место лазерного лечения среди других подходов к терапии хронического цистита.

Материал и методы

Дизайн исследования: систематический обзор и мета-анализ проводили в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020 [12]. В обзор включали как рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), так и нерандомизированные сравнительные и одногрупповые исследования, удовлетворяющие критериям отбора.

Стратегия поиска: комплексный поиск литературы проведён в следующих базах: MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, Russian Science Citation Index (РИНЦ eLIBRARY). Использовали комбинации ключевых слов и дескрипторов (MeSH) на английском и русском языках: chronic cystitis, recurrent urinary tract infection, laser therapy, low-level laser, intravesical laser, phototherapy, photobiomodulation, vaginal laser, Hunner ulcer, interstitial cystitis и др. Дополнительно выполнен ручной поиск по спискам литературы выявленных источников и в материалах международных урологических конгрессов последних лет. Поиск охватывал публикации за период 1990–2025 гг. без языковых ограничений. Последняя дата поиска – 15 января 2025 г.

Отбор исследований: процедура отбора источников выполнялась тремя врачами- исследователями, работавшими независимо друг от друга. На первом этапе они осуществляли просмотр заголовков и аннотаций публикаций на соответствие критериям включения. На втором этапе проводилась оценка полнотекстовых версий статей. Каждая публикация оценивалась двумя исследователями, при расхождении мнений решение принималось третьим автором после обсуждения до достижения консенсуса.

В качественный обзор включены 6 исследований: 2 РКИ и 4 нерандомизированных (2 проспективных, 2 ретроспективных) с данными о 307 женщинах, получавших лазер, и о 50 женщинах в контрольных группах. Длительность наблюдения варьировала от 6 месяцев до 1 года (медиана 12 мес.) Схема поиска и отбора представлена на рис. 1.

Количественный анализ проводился в программах RevMan 5.4 и R (пакеты meta, metaprop). Для частоты рецидивов рассчитывали обобщённое отношение шансов (OR) с 95% ДИ по методу Мантеля–Хензеля; для симптоматических показателей – среднюю (MD) или

стандартизованную среднюю разницу (SMD). Гетерогенность оценивали по I^2 и χ^2; при I^2>50% применяли модель случайных эффектов (DerSimonian–Laird). Планировались анализ чувствительности (исключая низкокачественные исследования) и оценка публикационного смещения (funnel plot при ≥10 исследованиях). Уровень значимости – p<0,05.

Рис. 1. Блок-схема поиска и отбора исследований (PRISMA 2020). На рисунке показано количество идентифицированных записей, исключённых публикаций (с указанием причин исключения) и окончательно включённых исследований на каждом этапе обзора. Примечание: числа и причины исключений соответствуют разделу «Материал и методы»

Результаты

Характеристики включенных исследований представлены в таблице. В обзор вошли исследования из разных стран, опубликованные с 2015 по 2024 гг. В числе включённых – три российских и три зарубежных исследований (Италия, Китай, Казахстан). Средний размер выборки – 50 пациенток.

Средний возраст пациенток составлял 34-58 лет; два исследования включали женщин постменопаузального возраста с атрофическими изменениями влагалища при рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей (ИМП). Диагноз хронического цистита ставился при ≥3 лабораторно подтверждённых эпизодах в год с исключением осложнённых форм. Во всех исследованиях пациентки предварительно получали стандартную антибактериальную терапию, после чего назначалась лазеротерапия для профилактики рецидивов.

Обобщённые результаты (мета-анализ). Несмотря на гетерогенность методов, было решено выполнить количественный мета-анализ для исходов, предоставленных минимум тремя исследованиями. Таким исходом оказалась частота рецидивов цистита в течение 6-12 месяцев наблюдения (да/нет, хотя бы один эпизод ИМП). Данные 4-х исследований (2 РКИ и 2 когорты, n = 259 пациенток) сводимы для анализа: в группах лазеротерапии суммарно рецидив произошёл у 22 из 154 пациенток (14,3%), тогда как в группах без лазера – у 47 из 105 (44,8%). Обобщенное отношение шансов в пользу лазера составило OR = 0,21 (95% ДИ 0,11-0,41; p<0,001), что свидетельствует о статистически значимом снижении риска рецидива примерно на 79%. Гетерогенность при этом была умеренной (I^2 = 42%). Разница оставалась существенной как в подгруппе РКИ (OR 0,25), так и в подгруппе обсервационных исследований (OR 0,18). Наблюдалась тенденция к большему эффекту у методов лазеротерапии, сочетающих воздействие на слизистую влагалища или пузыря с восстановлением защитного слоя (лазер и инстилляции с гликозаминогликанами (ГАГ-инстилляции)), хотя формально различия между подгруппами по типу лазера не достигли значимости (p_для взаимодействия = 0,10).

Помимо снижения относительного риска рецидива мета-анализ показал также увеличение среднего времени до наступления первого эпизода цистита после лечения: разница составила 3–4 месяца в пользу лазерной терапии (MD +94 дня, 95% ДИ от +30 до +160 дней). Однако этот анализ основывался на меньшем числе исследований, и гетерогенность была выше (I^2 60%), что может отражать разный дизайн (проспективные и ретроспективные данные) и методы подтверждения инфекции (рис. 2).

В двух работах (Luvero 2024; Okui 2023) оценивались показатели симптомов до и после лечения лазером: у всех пациенток отмечалось значимое снижение дизурии, частоты мочеиспусканий, ургентности и боли по сравнению с исходным уровнем [6,15]. В исследовании Luvero et al. комбинированная терапия (лазер и ГАГ) привела к снижению дневной

поллакиурии в среднем с 13 до 8 эпизодов/сутки и ночной – с 3,5 до 1,2 эпизодов/ночь; средний балл ургентности снизился с 6,2 до 1,4 [6]. У Okui et al. сочетанное лазерное лечение за 3 месяца уменьшило средний индекс симптомов (PUF) с 19 до 8 баллов, а показатель боли (NRS-11) – с 7 до 2 баллов; эти улучшения сохранялись через год [15].

В целом качественный анализ свидетельствует, что лазерная терапия не только уменьшает число инфекций, но и облегчает субъективные симптомы хронического цистита, улучшает наполненение мочевого пузыря за счёт уменьшения отёка и гиперчувствительности стенки мочевого пузыря и повышает качество жизни.

Таблица

Характеристики исследований (лазерное лечение хронического/рецидивирующего цистита и родственных состояний), включённых в статью

Исследование (год)	Дизайн / центр	Популяция	Интервенция (тип и режим)	Контроль	N (интервенция/контроль)	Наблюдение	Основные исходы
Luvero et al., 2024 [6]	Проспективное мультицентровое наблюдательное исследование (Италия, Сан-Марино)	Женщины с рХЦ, посткоитальным и интерстициальным циститом; 46 пременопауза, 70 постменопауза	ВА микроселективный CO_2-лазер, 3–4 сеанса по 5–6 мин, 1 раз/мес; 360° насадка; часть пациенток параллельно получала инстилляции гиалуроновой кислоты	Нет	116 женщин (46 пременопауза, 70 постменопауза)	12 месяцев после курса	Частота эпизодов цистита/год; VAS дизурии, полакиурии, ургентности
Zhao et al., 2022 [8]	Рандомизированное сравнение: 2-мкм лазерная резекция en bloc vs электро-резекция (КНР)	Пациенты с гландулярной циститической метаплазией (CG)	ВП: 2-мкм (тулиевый) лазер en bloc-резекция	Электро-резекция (TUR)	28 / 30 (всего 58) — эффективность и рецидивы оценивались в обеих группах	3–12 месяцев	«Эффективность» (клиника+эндоскопия), рецидив
Слесаревская и соавт., 2013[1]	Одногрупповое проспективное наблюдение (Россия)	Женщины с рХЦ, средний возраст 35,8 лет; частота рецидивов до включения 3,6/год	ВП низкоинтенсивное лазерное излучение (λ 0,87 мкм), 10 сеансов по 3–5 мин в добавление к стандартной АБ-терапии	Нет	76 / н/д	6 месяцев	Частота рецидивов; дневники мочеиспусканий; VAS тазовой боли/императивности
Аль-Шукри и соавт., 2013 [13]	Серия случаев (Россия)	Женщины постменопаузы с ЛМП (n=34)	ВП диодный лазер 970 нм, прицельная коагуляция очагов ЛМП; стандартная послеоперационная консервативная терапия	Нет	34 / н/д	До 12 месяцев	Симптомы (дизурия, ургентность), дневники, контрольная цистоскопия
Енсенбаев и соавт., 2020 [14]	Серия случаев (Казахстан)	Женщины с ЛМП (n=28), у всех в анамнезе ХИМП; на включении обострений не было	ВП лазерная абляция поражённой слизистой; контроль 1/3/6 мес	Нет	28 / н/д	6 месяцев	Клиника, цистоскопия, безопасность
Баранов и соавт., 2023 [11]	Сравнительное исследование (основная и контрольная группы)	Женщины с рХЦ, резистентные к консервативной терапии	ФДТ: интрапузырная инстилляция фотосенсибилизатора + лазерное облучение (точные параметры в PDF не детализированы)	Стандартная терапия без ФДТ	25 / 20	Длительность наблюдения: от госпитализации до долгосрочного контроля (указан факт оценок рецидивов)	Рецидивы, скорость разрешения воспаления

Примечание. рХЦ – рецидивирующий хронический цистит; ЛМП – лейкоплакия мочевого пузыря; CG – cystitis glandularis; ВА – вагинальный аппарат; ВП – внутрипузырный доступ; ФДТ – фотодинамическая терапия; н/д – нет данных; НЯ – нежелательные явления.

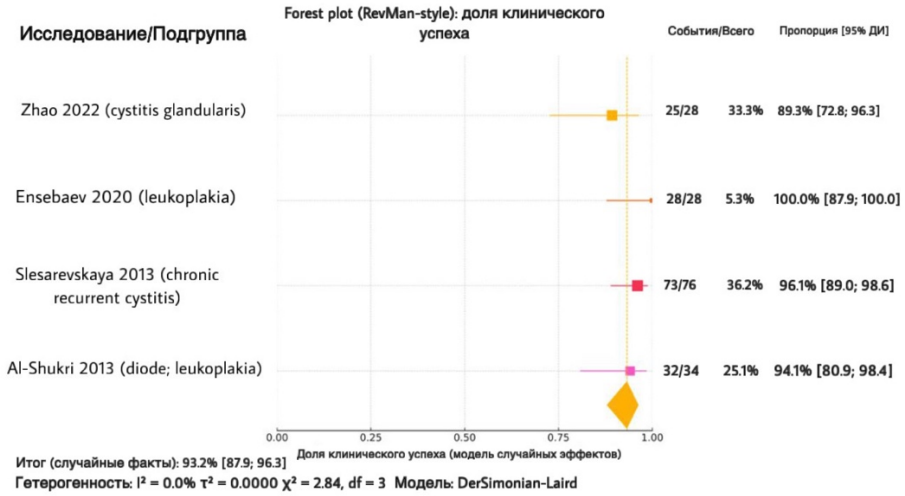


Рис. 2. Forest plot (лесной график) мета-анализа. Сравнение доли пациенток без рецидива цистита в группах лазеротерапии и контроля. Отдельные исследования представлены горизонтальными отрезками (95% ДИ), объединённый эффект показан ромбом. Вертикальная линия (OR=1,0) соответствует отсутствию различий; смещение ромба влево демонстрирует преимущество лазера

Анализ безопасности. Ни в одном из включенных исследований не отмечено серьёзных нежелательных явлений, связанных с лазеротерапией. При внутрипузырном облучении некоторые пациентки отмечали кратковременное умеренное жжение в мочеиспускательном канале во время процедуры, проходящее сразу после её окончания [1]. Вагинальный фракционный CO_2-лазер иногда сопровождался транзиторным дискомфортом или слизистыми выделениями из влагалища в первые 1-3 дня после сеанса, что соответствовало ожидаемым эффектам заживления микротравм слизистой [6]. Комбинация с гиалуроновой кислотой переносилась хорошо, случаев циститов на фоне процедур не зафиксировано. При лазерной абляции язв или лейкоплакии мочевого пузыря (Nd:YAG, KTP) выявлены слабовыраженные раздражающие симптомы в первые дни, которые купируются назначением спазмолитиков. Риск кровотечения или перфорации крайне низок при использовании низких энергий. В исследовании Rofeim et al. (2001) ни у одной пациентки после Nd: YAG-абляции язв Ханнера не возникло осложнений, требующих вмешательства [9].

Обсуждение

В данном систематическом обзоре впервые обобщены данные по лазеротерапии при хроническом бактериальном цистите. Результаты показывают значительное снижение частоты рецидивов и улучшение симптомов. Наш мета-анализ подтвердил преимущество лазера над стандартной терапией: риск рецидива снижается в 3–4 раза, что улучшает качество жизни, снижает потребность в антибиотиках и риск формирования резистентности.

Важный вопрос – механизм действия лазера при хроническом цистите. Предполагается, что решающую роль играет противовоспалительное и репаративное действие низкоинтенсивного лазерного излучения [6,10]. Устраняя локальный хронический воспалительный процесс в стенке мочевого пузыря, лазеротерапия может разорвать порочный круг. При воспалении повреждается защитный гликозаминовый слой слизистой мочевого пузыря, что облегчает адгезию бактерий и способствует обострению инфекции. Лазер стимулирует регенерацию уротелия, улучшает кровоснабжение детрузора и, вероятно, модулирует местный иммунитет – повышает активность тканевых макрофагов, продукцию цитокинов и синтез IgA [1]. Опосредовано через эти механизмы достигается снижение частоты рецидивов. Лазер снижает афферентную гиперчувствительность пузыря, уменьшает выраженность триггерных точек (например уротелиальных язв или участков лейкоплакии), что клинически проявляется уменьшением боли и ургентности, увеличением функциональной ёмкости пузыря [9,10]. В случае вагинального CO2-лазера дополнительным фактором служит улучшение состояния вагинального эпителия и микрофлоры у женщин в менопаузе, что само по себе снижает риск восходящих инфекций [6]. Таким образом, комплексное благотворное действие лазерной терапии делает её привлекательным адъювантным средством при хроническом цистите.

Сравнение с другими методами профилактики показывает, что эффективность лазеротерапии не уступает некоторым признанным подходам. Систематический обзор и мета-анализ Goddard et al. (2018) продемонстрировали, что курс инстилляций с гиалуроновой кислотой и хондроитинсульфатом у женщин с

рецидивирующими ИМП снижает частоту инфекций в среднем на 2,6 эпизода в год и увеличивает среднее время до рецидива на 4 месяца по сравнению с контролем [17]. По совокупным данным включённых исследований эффективность лазерной терапии оказалась сопоставимой – отмечены снижение частоты рецидивов примерно на 2–3 эпизода в год и увеличение безрецидивного периода более чем на 3 месяца. Таким образом, лазерное воздействие не всегда приводит к полной элиминации рецидивов, но способствует переходу заболевания из часто рецидивирующего в редко рецидивирующее течение. При этом лазер можно сочетать с ГАГ-терапией для взаимного усиления эффекта, что подтверждает исследование Luvero et al., в котором комбинация превзошла монотерапию лазером [6]).

Среди физических методов лазеротерапия имеет преимущества перед длительной электростимуляцией/нейромодуляцией, результаты которой при IC/BPS противоречивы (в одном РКИ транскутанная лазерная стимуляция большеберцового нерва была неэффективна [20]). Влагалищный фракционный CO_2-лазер улучшает состояние урогенитального тракта у постменопаузальных женщин. Он сопоставим с местной гормонотерапией, снижает частоту ИМП [21]. Данный метод особенно полезен при противопоказаниях к гормональной терапии.

Следует отметить, что помимо лазеротерапии в лечении тяжелых случаев хронического цистита применяются и другие инвазивные методы. Электрофульгурация и трансуретральная резекция патологических участков слизистой (язв, лейкоплакии) входят в стандарт лечения при язвенном интерстициальном цистите [22].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) мочевого пузыря – это экспериментальный подход, при котором фотосенсибилизатор накапливается в воспаленной слизистой, а затем облучение лазером вызывает селективное уничтожение бактерий и пораженных клеток. Предварительные исследования *in vitro* и на животных показали, что ФДТ с метиленовым синим или 5-ALA способна убивать уропатогенные бактерии, включая штаммы с биоплёнками, и снижать тяжесть цистита [23]. В клиническом наблюдении у 10 пациенток с хроническим циститом фотодинамическая лазеротерапия (с Fotoditazin©) привела к стойкой ремиссии, у 6 из них на 6 месяцев (остальные пациентки потребовали повторной процедуры) [11]. Однако ФДТ – сложная и дорогостоящая методика, пока рано говорить о её рутинном применении.

Следует отметить, что по критериям GRADE общий уровень доказательности исхода «рецидивы цистита» оценивается как умеренный (ограничен риском смещения и умеренной гетерогенностью), а для симптомов и качества жизни как низкий из-за вариабельности методов оценки и преобладания неконтролируемых исследований.

Ограничения нашего обзора: малое число высококачественных исследований, гетерогенность методик, различия в исходных характеристиках пациенток, недостаточная длительность наблюдения во многих работах – 6-12 месяцев.

Заключение

Лазерная терапия – перспективное направление в лечении хронического рецидивирующего цистита у женщин. Она снижает частоту обострений и выраженность симптомов. Метод показывает высокую безопасность и переносимость, серьёзные побочные эффекты не зарегистрированы. Однако уровень доказанной эффективности остаётся ограниченным из-за малого числа рандомизированных исследований и различий в параметрах воздействия. Необходимы крупные многоцентровые испытания для стандартизации методик, уточнения оптимальных режимов и подтверждения долгосрочной эффективности лазеротерапии как дополнения к комплексному лечению рецидивирующих инфекций мочевых путей.

Сведения об авторах статьи:

Воробьев Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии и урологии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, доцент кафедры урологии и онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1. E-mail: denecer@yandex.ru.

Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., профессор, академик РАН; зав. кафедрой урологии и онкологии, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rectorat@bashgmu.ru.

Костюченко Денис Олегович – врач-уролог ООО «КДЦ «МЕДКЛИНИК». Адрес: 440071, г. Пенза, ул. Стасова, 7б. E-mail: Doctor_1985@mail.ru.

Пушкарев Алексей Михайлович – д.м.н., профессор кафедры урологии и онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3 E-Mail: pushkar967@yandex.ru.

Кернер Денис Владимирович – врач-хирург, врач-уролог, врач-УЗД, детский уролог-андролог хирургического центра ООО «Линия жизни». Адрес: 664009, г. Иркутск, ул. Ширямова, 2А. E-mail: dkerner@mail.ru.

Кириленко Елена Анатольевна – к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии и урологии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1. E-mail: Kirilenka2005@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Применение внутрипузырной лазерной терапии в комплексном лечении хронического цистита / М.Н. Слесаревская [и др.] // Урологические ведомости. – 2013. – № 3. – С. 12-15.
2. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections: Summary of the 2024 Guidelines / J. Kranz [et al.] // European Urology. – 2024. – Т. 86. – С. 27-41. – DOI: 10.1016/j.eururo.2024.03.035.
3. State-of-the-Art Review: Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women / S.D. Advani [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2025. – Т. 80. – С. e31–e42. – DOI: 10.1093/cid/ciae653.
4. Shorter versus longer-course of antibiotic therapy for urinary tract infections in pediatric population: an updated meta-analysis / M.V.B. Moreira [et al.] // European Journal of Pediatrics. – 2024. – Т. 183. – С. 2037-2047. – DOI: 10.1007/s00431-024-05512-8.
5. Клинические рекомендации «Цистит у женщин» (утв. Министерством здравоохранения Российской Федерации, 2024 г.) // ГАРАНТ. – URL: https://base.garant.ru/410659486/ (дата обращения: 13.08.2025).
6. The Efficacy of CO_2 Vaginal Laser in the Treatment of Recurrent, Post-Coital and Interstitial Cystitis: A Multicentric Prospective Study / D. Luvero [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2024. – Т. 13. – С. 3550. – DOI: 10.3390/jcm13123550.
7. Кубин, Н.Д. Лейкоплакия мочевого пузыря — есть ли место этому диагнозу в эру доказательной медицины? / Н.Д. Кубин, А.В. Царева, Д.Ю. Сальников // Экспериментальная и клиническая урология. – 2023. – Т. 16, № 3. – С. 94-104. – DOI: 10.29188/2222-8543-2023-16-3-94-104.
8. The Efficacy and Safety of Transurethral 2 μm Laser Bladder Lesion Mucosal En Bloc Resection in the Treatment of Cystitis Glandularis / C. Zhao [et al.] // Frontiers in Medicine (Lausanne). – 2022. – Т. 9. – С. 840378. – DOI: 10.3389/fmed.2022.840378.
9. Rofeim, O. Use of the neodymium:YAG laser for interstitial cystitis: a prospective study / O. Rofeim, D. Hom, R.M. Freid, R.M. Moldwin // Journal of Urology. – 2001. – Т. 166. – С. 134-136.
10. Hunner lesion versus non-Hunner lesion interstitial cystitis/bladder pain syndrome / K.E. Whitmore [et al.] // International Journal of Urology. – 2019. – Т. 26 (Suppl 1). – P. 26-34. – DOI: 10.1111/iju.13971.
11. Фотодинамическая терапия хронического цистита / А.В. Баранов [и др.] // Azerbaijan Medical Journal. – 2023. – № 1. – С. 23-27. – DOI: 10.34921/amj.2023.1.003.
12. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews / M.J. Page [et al.] // Systematic Reviews. – 2021. – Т. 10. – P. 89. – DOI: 10.1186/s13643-021-01626-4.
13. Аль-Шукри, А.С. Опыт применения лазерной аблации у женщин в постменопаузальном периоде с лейкоплакией мочевого пузыря / А.С. Аль-Шукри, А.В. Жарких (Волкова), М.Н. Слесаревская // Нефрология. – 2013. – Т. 17. – С. 84-88.
14. Енсебаев, Е.Ж. Опыт оперативного лечения лейкоплакии мочевого пузыря у женщин с хроническим циститом / Е.Ж. Енсебаев, Ж.К. Байгаскинов // Урологические ведомости. – 2020. – Т. 10. – С. 151–156. – DOI: 10.17816/uroved102151-156.
15. Okui, N. Laser Treatment for Patients With Vulvodynia and Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: A Case Series (The UNICORN-3 Study) / N. Okui, M.A. Okui, Y. Kouno, K. Nakano // Cureus. – 2023. – Т. 15. – С. e41786. – DOI: 10.7759/cureus.41786.
16. Diode Laser in the Management of Leukoplakia – A Retrospective Study / P. Shivhare [et al.] // Annals of Maxillofacial Surgery. – 2022. – Vol. 12. – P. 178-184. – DOI: 10.4103/ams.ams_117_22.
17. Goddard, J.C. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis / J.C. Goddard, D.A.W. Janssen // International Urogynecology Journal. – 2018. – Vol. 29. – P. 933–942. – DOI: 10.1007/s00192-017-3508-z.
18. Shim, S.R. Efficacy and safety of botulinum toxin injection for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a systematic review and meta-analysis / S.R. Shim, Y.J. Cho, I.-S. Shin, J.H. Kim // International Urology and Nephrology. – 2016. – Vol. 48. – P. 1215–1227. – DOI: 10.1007/s11255-016-1295-y.
19. Cvach, K. Review of intravesical therapies for bladder pain syndrome/interstitial cystitis / K. Cvach, A. Rosamilia // Translational Andrology and Urology. – 2015. – Vol. 4. – P. 629–637. – DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.10.07.
20. Transdermal posterior tibial nerve laser therapy is not effective in women with interstitial cystitis / B.A. O'Reilly [et al.] // Journal of Urology. – 2004. – Vol. 172. – P. 1880–1883. – DOI: 10.1097/01.ju.0000142846.47245.16.
21. Zipper, R. Vaginal laser therapy for gynecologic conditions: re-examining the controversy and where do we go from here / R. Zipper, G. Lamvu // Journal of Comparative Effectiveness Research. – 2022. – Vol. 11. – P. 843-851. – DOI: 10.2217/cer-2021-0281.
22. Payne, R.A. Endoscopic ablation of Hunner's lesions in interstitial cystitis patients / R.A. Payne, R.C. O'Connor, M. Kressin, M.L. Guralnick // Canadian Urological Association Journal. – 2009. – Vol. 3. – P. 473-477. – DOI: 10.5489/cuaj.1178.
23. Antimicrobial photodynamic therapy mediated by methylene blue and potassium iodide to treat urinary tract infection in a female rat model / Y.-Y. Huang [et al.] // Scientific Reports. – 2018. – Т. 8. – С. 7257. – DOI: 10.1038/s41598-018-25365-0.

REFERENCES

1. Slesarevskaya M.N., [et al.] Application of intravesical laser therapy in the complex treatment of chronic cystitis. Urologicheskie vedomosti = Urological Reports. 2013;(3):12-15. (In Russ.)
2. Kranz J., [et al.] European Association of Urology Guidelines on Urological Infections: Summary of the 2024 Guidelines. Eur Urol. 2024;86:27-41. (in Engl) doi:10.1016/j.eururo.2024.03.035.
3. Advani S.D., [et al.] State-of-the-Art Review: Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women. Clin Infect Dis. 2025;80:e31–e42. (in Engl) doi:10.1093/cid/ciae653.
4. Moreira M.V.B., [et al.] Shorter versus longer-course of antibiotic therapy for urinary tract infections in pediatric population: an updated meta-analysis. Eur J Pediatr. 2024;183:2037–2047. (in Engl) doi:10.1007/s00431-024-05512-8.
5. Clinical guidelines "Cystitis in Women" (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024). GARANT legal database. Accessed August 13, 2025. URL: https://base.garant.ru/410659486/. (In Russ.)
6. Luvero D., [et al.] The Efficacy of CO_2 Vaginal Laser in the Treatment of Recurrent, Post-Coital and Interstitial Cystitis: A Multicentric Prospective Study. J Clin Med. 2024;13:3550. (in Engl) doi:10.3390/jcm13123550.
7. Kubin N.D., Tsareva A.V., Salnikov D.Yu. Leukoplakia of the urinary bladder: is there a place for this diagnosis in the era of evidence-based medicine? Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology. 2023;16(3):94–104. (In Russ.) doi:10.29188/2222-8543-2023-16-3-94-104.
8. Zhao C., [et al.] The Efficacy and Safety of Transurethral 2 μm Laser Bladder Lesion Mucosal En Bloc Resection in the Treatment of Cystitis Glandularis. Front Med (Lausanne). 2022;9:840378. (in Engl) doi:10.3389/fmed.2022.840378.
9. Rofeim O., Hom D., Freid R.M., Moldwin R.M. Use of the neodymium:YAG laser for interstitial cystitis: a prospective study. J Urol. 2001;166:134–136. (in Engl)
10. Whitmore K.E., [et al.] Hunner lesion versus non-Hunner lesion interstitial cystitis/bladder pain syndrome. Int J Urol. 2019;26(Suppl 1):26–34. (in Engl) doi:10.1111/iju.13971.
11. Baranov A.V., [et al.] Photodynamic therapy for chronic cystitis. Azerbaijan Medical Journal. 2023;(1):23–27. (In Russ.) doi:10.34921/amj.2023.1.003.
12. Page M.J., [et al.] The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. Syst Rev. 2021;10:89. (in Engl) doi:10.1186/s13643-021-01626-4.

13. Al-Shukri A.S., Zharkikh (Volkova) A.V., Slesarevskaya M.N. Experience of laser ablation in postmenopausal women with bladder leukoplakia. Nefrologiya = Nephrology. 2013;17:84–88. (In Russ.)
14. Ensebaev E.Zh., Baigaskinov Zh.K. Surgical treatment of bladder leukoplakia in women with chronic cystitis. Urologicheskie vedomosti = Urological Reports. 2020;10:151–156. (In Russ.) (in Engl) doi:10.17816/uroved102151-156.
15. Okui N., Okui M.A., Kouno Y., Nakano K. Laser Treatment for Patients With Vulvodynia and Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: A Case Series (The UNICORN-3 Study). Cureus. 2023;15:e41786. (in Engl) doi:10.7759/cureus.41786.
16. Shivhare P., [et al.] Diode Laser in the Management of Leukoplakia – A Retrospective Study. Ann Maxillofac Surg. 2022;12:178-184. (in Engl) doi:10.4103/ams.ams_117_22.
17. Goddard J.C., Janssen D.A.W. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. Int Urogynecol J. 2018;29:933–942. (in Engl) doi:10.1007/s00192-017-3508-z.
18. Shim S.R., Cho Y.J., Shin I.-S., Kim J.H. Efficacy and safety of botulinum toxin injection for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. Int Urol Nephrol. 2016;48:1215-1227. (in Engl) doi:10.1007/s11255-016-1295-y.
19. Cvach K., Rosamilia A. Review of intravesical therapies for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Transl Androl Urol. 2015;4:629–637. (in Engl) doi:10.3978/j.issn.2223-4683.2015.10.07.
20. O'Reilly B.A., [et al.] Transdermal posterior tibial nerve laser therapy is not effective in women with interstitial cystitis. J Urol. 2004;172:1880-1883. (in Engl) doi:10.1097/01.ju.0000142846.47245.16.
21. Zipper R., Lamvu G. Vaginal laser therapy for gynecologic conditions: re-examining the controversy and where do we go from here. J Comp Eff Res. 2022;11:843–851. (in Engl) doi:10.2217/cer-2021-0281.
22. Payne R.A., O'Connor R.C., Kressin M., Guralnick M.L. Endoscopic ablation of Hunner's lesions in interstitial cystitis patients. Can Urol Assoc J. 2009;3:473-477. (in Engl) doi:10.5489/cuaj.1178.
23. Huang Y.-Y., [et al.] Antimicrobial photodynamic therapy mediated by methylene blue and potassium iodide to treat urinary tract infection in a female rat model. Sci Rep. 2018;8:7257. (in Engl) doi:10.1038/s41598-018-25365-0.

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2025-20-6-122-130
УДК 618.252-06 : 616.5-002.525.2
© Коллектив авторов, 2025

В.Р. Амирова[1], Р.Г. Идрисова[2], Д.В. Дмитриева[2], Е.А. Богомолова[3]

НЕОНАТАЛЬНАЯ ВОЛЧАНКА

[1]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа
[2]ГБУЗ «Республиканский клинический перинатальный центр» Минздрава РБ, г. Уфа
[3]ФГАОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Резюме

Неонатальная волчанка – редкое врожденное аутоиммунное заболевание, обусловленное поражением тканей и органов плода и новорожденного проникающими трансплацентарно специфическими материнскими антителами. На сегодняшний день, несмотря на имеющиеся успехи в изучении неонатальной волчанки, диагностика и лечение заболевания у новорожденных представляет определенные трудности ввиду ограниченного объема проводимых исследований и недостаточной информированности практических врачей о данной редко встречающейся патологии.

Целью настоящего обзора явилось обобщение современных данных, касающихся эпидемиологии, патогенеза, клинических проявлений неонатальной волчанки, подходов к лечению и профилактике заболевания.

Ключевые слова: неонатальная волчанка, материнские аутоантитела, врожденная блокада сердца, поражение кожи, системные проявления.

V.R. Amirova, R.G. Idrisova, D.V. Dmitrieva, E.A. Bogomolova

NEONATAL LUPUS

Abstract

Neonatal lupus is a rare congenital autoimmune disease caused by damage to tissues and organs of the fetus and newborn by transplacental penetrating specific maternal antibodies. Today, despite certain successes in the study of neonatal lupus, diagnosis and treatment of the disease in newborns presents certain difficulties due to the limited volume of research, insufficient awareness of practicing physicians about this rare pathology.

The aim of this review was to summarize current data on the epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations of neonatal lupus, approaches to treatment and prevention of the disease.

Keywords: neonatal lupus, maternal autoantibodies, congenital heart block, skin lesions, systemic manifestations.

Введение

Неонатальная волчанка (НВ) – редкое врожденное аутоиммунное заболевание, обусловленное пассивным трансплацентарным переносом к плоду материнских антител к антигенам Ro/SSA, La/SSB, несколько реже – к U1RNP антигену [1-3]. Распространенность НВ составляет примерно 0,6 на 100 000 живорождений ежегодно. Это заболевание развивается примерно у 2% потомства матерей, позитивных по Ro/SSA или La/SSB антителам. Однако частота рецидивов НВ при последующих беременностях может достигать 20% [1,4,5].

Цель – обобщение современных данных, касающихся эпидемиологии, патогенеза, клинических проявлений НВ, подходов к лечению и профилактике данного заболевания.

Материал и методы

Методологическая основа настоящего обзора представлена поиском публикаций, литературным анализом, обработкой теоретических и статистических данных, синтезом и обобщением. Материалы, составившие теоретическую базу литературного обзора, представлены статьями, опубликованными в период с января 2010 года по март 2025 года (преимущественно за последние 8 лет), что соответствует наиболее активному изучению проблемы НВ иностранными и отечественными авторами. Поиск научных публикаций, посвященных НВ, осуществлялся в базах данных PubMed и eLIBRARY. Для включения в обзор были отобраны оригинальные статьи, обзорные статьи, систематические обзоры, описание клинических случаев. Поиск публикаций проводили по ключевым словам: неонатальная волчанка (neonatal lupus), материнские аутоантитела (maternal autoantibodies), врожденная блокада сердца (congenital heart block), поражение кожи (skin lesions), системные проявления (systemic manifestations).

Патогенез. Механизмы, лежащие в основе патогенеза НВ, до конца не изучены. Однако сегодня известно, что трансплацентарный переход от матери к плоду аутоантител к Ro/SSA и La/SSB начинается на 12-й неделе беременности, а симптомы заболевания в 3/4 случаев диагностируются между 18- и 26-й неделями беременности [6]. Неонатальная волчанка развивается у детей матерей, имеющих в анамнезе системное заболевание соединительной ткани. Так, по данным клинического обзора, опубликованного в 2017

году, риск развития НВ новорожденного составляет около 2% у матери с синдромом Шегрена при первой беременности и повышается примерно в 10 раз в том случае, если НВ была у предыдущего ребенка [7]. Согласно сведениям, приводимым в систематическом литературном обзоре 2020 года, наиболее часто встречающимися диагнозами у матерей являются системная красная волчанка (СКВ) (24,4%), синдром Шегрена (13,4%) и недифференцированное заболевание соединительной ткани (7%). Реже наблюдаются смешанное заболевание соединительной ткани (1,2%), ревматоидный артрит (1,1%), лейкоцитокластический васкулит (0,4%), СКВ с антифосфолипидным синдромом (0,4%), антифосфолипидный синдром (0,3%) и др. [6]. При этом у 25-60% матерей не был выставлен диагноз аутоиммунного заболевания до беременности, у 5,5% из них диагноз подтвержден во время беременности, у 29,7% – в послеродовом периоде [4,6,8].

Ведущую роль в развитии НВ играют анти-Ro/SSA и анти-La/SSB антитела, которые относятся к классу иммуноглобулинов G и легко проникают через плаценту. Указанные антитела направлены против расположенных в тканях антигенов - рибонуклеопротеинов Ro и La. Они наиболее специфичны для таких системных заболеваний соединительной ткани, как СКВ и синдром Шегрена значительно реже при НВ определяются анти-U1RNP антитела. Кардиальные проявления НВ, как правило, связаны с анти-Ro/SSA, в меньшей степени – с анти-La/SSB антителами [7,9]. В литературе описан единственный случай врожденной блокады сердца (ВБС) у младенца, подвергшегося воздействию исключительно анти-U1RNP материнских антител [10]. По данным ретроспективного когортного исследования, посвященного изучению кожных проявлений НВ, антитела к антигенам Ro были выявлены у 94% матерей, к антигенам La – у 69% матерей; лишь у 13% матерей определялись антитела к U1RNP, у 5% из них были исключительно антитела к U1RNP без антител к Ro или La [11]. По имеющимся в литературе данным титр антител не коррелирует с тяжестью клинических проявлений [12]. В то же время в недавнем исследовании результаты многофакторного анализа показали, что высокий уровень материнских аутоантител является самым сильным предиктором развития некардиальных симптомов у плода и новорожденного [13].

При НВ материнские антитела взаимодействуют с Ro- и La-антигенами тканей плода. Так, в процессе формирования сердца плода указанные антигены перемещаются на поверхность подвергнувшихся апоптозу кардиомиоцитов и легко распознаются материнскими антителами. Образующиеся при этом комплексы антиген – антитело активируют поглощение кардиомиоцитов макрофагами, что приводит к избыточной секреции ряда провоспалительных цитокинов (ФНОα, ИФН-1 и TGF-β) и, как следствие, к рубцеванию и фиброзу ткани сердца [14,15]. Согласно другой гипотезе, материнские антитела могут перекрестно реагировать с кальциевыми каналами на поверхности апоптотических сердечных клеток, препятствуя проникновению кальция в миоцит, что оказывает влияние на электрофизиологию развивающегося сердца [16].

Системные некардиальные проявления НВ (поражения кожи, печени, гематологические нарушения) также возникают вследствие цитотоксического эффекта в результате взаимодействия специфических анти-Ro/SSA, анти-La/SSB материнских антител и антигенов тканей и органов ребенка. Описан случай диагностики НВ у девочки 2-х месяцев на основании результатов биопсии измененных участков кожи с последующим гистологическим исследованием [17].

Клиническая картина неонатальной волчанки. Клинические проявления НВ могут быть представлены поражением различных органов. Это заболевание наиболее часто проявляется патологией сердца и кожи [18-20]. Гематологические и неврологические нарушения, симптомы поражения печени, селезенки, легких, костной системы встречаются достаточно редко.

По данным метаанализа 2020 года, включившего 198 исследований, у детей с НВ, наиболее часто отмечались кардиальные (65,2%), кожные (33,1%), гематологические (15,5%) и гепатобилиарные (10,3%) проявления [6]. Результаты 13-летнего ретроспективного исследования, опубликованные в 2024 году, показали, что у 24,4% пациентов с НВ имелись плевральный выпот, гидроцеле яичек, перитонеальный и перикардиальный выпоты и гидроцефалия. Наличие выпота в различных органах сопровождалось выраженной воспалительной реакцией по данным клинического и биохимического анализов крови. В большинстве случаев указанная патология разрешалась самостоятельно [21].

Кардиальные симптомы при НВ наиболее часто представлены блокадой сердца, эндокардиальным фиброэластозом и дилатационной кардиомиопатией [19,20,22,23]. Первые

признаки повреждения сердца обычно обнаруживаются с 18-й по 27-ю неделю беременности, когда материнские иммуноглобулины G начинают поступать через плаценту к плоду. Кардиальная симптоматика проявляется поражением проводящей системы с развитием аритмий, брадикардией с частотой сердечных сокращений плода 50-70 ударов в минуту, перикардиальным выпотом, атриовентрикулярной блокадой I-III степеней. Врожденные АВ-блокады встречается с частотой 1 на 15000-22000 живорожденных [24]. По данным итальянского регистра, при НВ у новорожденных в 20% случаев отмечается АВ-блокада I-II степеней, в 80% случаев – АВ-блокада III степени [25]. К сожалению, у 78% младенцев развивается III (полная) степень блокады. Врожденные АВ-блокады ассоциируется с неблагоприятным прогнозом для плода и новорожденного и высоким уровнем смертности, которая составляет 18%. Имплантация кардиостимулятора требуется примерно 2/3 выживших [26,27].

Еще одним проявлением повреждения сердца при НВ является дилатационная кардиомиопатия, которая обычно диагностируется во время беременности, реже – после рождения ребенка. Примерно в 1/3 случаев дилятационная кардиомиопатия является летальной [28]. Указанная патология может быть изолированной или сочетаться с блокадой сердца [9]. Жизнеугрожающая кардиомиопатия развивается у 10-17% пациентов. Симптомы заболевания могут появиться не только в неонатальном периоде, но и позже (вплоть до 10 лет жизни) [29,30]. Поражения сердца при НВ могут проявляться эндокардиальным фиброэластозом, миокардитом, перикардитом с перикардиальным выпотом и другими нарушениями в виде транзиторного удлинения интервала Q-T, синусовой брадикардией, предсердной и желудочковой экстрасистолиями, поражением сосочковых мышц и атриовентрикулярных клапанов, врожденными пороками сердца [24,29].

Кожные проявления являются самой частой некардиальной формой НВ и в 15-25% случаев развиваются в первый месяц жизни младенца [4]. Для заболевания НВ характерна светочувствительность, что объясняется поражением кожи преимущественно на лице, шее и волосистой части головы. Эритематозные высыпания с шелушением кольцевидной или эллиптической формы обычно имеют диаметр около 1 см, при слиянии могут приобретать более крупные полициклические формы [31,32]. Часто наблюдаются сливная эритема вокруг глаз, так называемые «глаза совы/енота» [33]. Другие кожные проявления могут быть представлены стойкими телеангиэктазиями, атрофическими пятнами, бляшками с изъязвлением. Поражение слизистых оболочек встречается редко и проявляется в виде эрозий на твердом нёбе или в аногенитальной области [34]. Кожные проявления исчезают спонтанно в течение 4–6 месяцев, что связано с нормализацией серологических показателей – завершением циркуляции в организме ребенка материнских аутоантител. Во всех случаях рекомендуется обязательная защита от ультрафиолетовых лучей (солнцезащитные кремы и защитная одежда) в первом полугодии жизни [12,35]. В литературе имеются сообщения о длительно сохраняющихся кожных проявлениях и формировании необратимых поражений в виде атрофических рубцов, телеангиэктазий, нарушений пигментации кожи у 34% детей [11].

Поражение гепатобилиарной системы протекает в виде бессимптомного нарушения функции гепатоцитов, проявляется повышением уровня ферментов АЛТ, АСТ и наблюдается у 15-25% детей с НВ. В некоторых случаях может наблюдаться холестаз или увеличение печени, в редких случаях – гепато- и спленомегалия. Указанная патология спонтанно разрешается в течение первых месяцев жизни ребенка и обычно не требует проведения терапии [36].

Гематологические нарушения при НВ проявляются примерно в 20% случаев в виде тромбоцитопении (10% случаев), нейтропении, гемолитической анемии, в редких случаях в виде апластической анемии. Гематологические нарушения обычно бессимптомны, носят преходящий характер и не требуют лечения [12,17]. Гепатобилиарные и гематологические нарушения, как правило, не являются самостоятельными симптомами, а чаще всего сопровождают кожные или кардиальные проявления.

Патология головного мозга при НВ может проявляться в виде лентикулостриарной васкулопатии, кортикальной дисгенезии, вентрикуломегалии и дисгенезии структур, снабжаемых лентикулостриарными сосудами. Клиническими симптомами нарушений со стороны нервной системы в младенческом возрасте являются судороги, косоглазие, мышечная гипотония, спастический парез, миелопатии, кровоизлияния в мозг, статические энцефалопатии, задержка развития плода. Указанные отклонения часто носят временный преходящий характер. Кроме того, у де-

тей могут наблюдаться речевые, двигательные, поведенческие нарушения, проблемы с обучением [37]. В одном из последних исследований, посвященных изучению патологии мозга при НВ, среди 10 пациентов с неврологическими нарушениями наиболее часто наблюдались внутричерепные кровоизлияния. Кроме того, у детей отмечались судороги, гидроцефалия, расширение экстрацеребрального пространства и асептический менингит [38].

Поражение лёгких при НВ встречается крайне редко. Волчаночный пневмонит проявляется прогрессирующей дыхательной недостаточностью и поддается лечению глюкокортикостероидами и иммуноглобулинами [39]. В литературе описан уникальный случай точечной хондродисплазии (гипоплазия средней части лица, точечные эпифизы позвонков и трубчатых костей, а также задержка роста) у ребенка с неонатальной волчанкой, мать которого страдала смешанным заболеванием соединительной ткани с синдромом Рейно [40].

Необходимо особо отметить, что в литературе мало информации о сопутствующих заболеваниях, осложнениях и отдаленных исходах у детей с НВ. По данным шведского национального регистра пациентов, у лиц с НВ в будущем отмечается повышенный риск развития сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, кардиомиопатии и/или сердечной недостаточности, церебрального инфаркта, инфекционных и аутоиммунных заболеваний [30].

Лечебные и профилактические стратегии. Медицинская помощь при НВ предполагает контроль симптомов и предупреждение прогрессирования заболевания и его осложнений, включая сердечную недостаточность, аритмии, тромбоэмболические проблемы и внезапную смерть. Лечение младенцев, имеющих кожные, гематологические и гепатобилиарные изменения, как правило, не проводится. В то же время лечение и профилактика кардиальных проявлений НВ являются довольно сложной задачей.

С целью своевременной диагностики кардиологических проблем при НВ Американская кардиологическая ассоциация рекомендует тщательное наблюдение за плодом с целью выявления АВ-блокады с помощью серийного эхокардиографического (ЭхоКГ) мониторинга между 16- и 28-й неделями беременности. Исследование необходимо проводить еженедельно или раз в две недели у матерей с положительным результатом теста на специфические аутоантитела и, по крайней мере, раз в неделю у матерей, у которых в анамнезе имеется случай рождения ребенка с НВ [41]. По мнению ряда авторов, еженедельное ЭхоКГ- наблюдение в указанные сроки является оправданным с точки зрения раннего выявления кардиальной симптоматики, так как переход от нормального синусового ритма к полной блокаде у плода может произойти за неделю и даже быстрее [14].

Однако ЭхоКГ- исследования, проводимого один раз в неделю, может быть недостаточным для раннего выявления врожденной блокады. В качестве дополнительного метода наблюдения предлагается амбулаторный мониторинг частоты и ритма сердечных сокращений у плода - FHRM (fetal heart rate and rhythm monitoring), который проводится матерью с помощью портативного допплера два раза в день [42]. В международном наблюдательном исследовании было показано, что FHRM позволяет своевременно диагностировать АВ-блокаду и проводить успешную терапию выявленных нарушений. Требуются дополнительные исследования, подтверждающие, что указанный метод можно рассматривать в качестве скринингового инструмента для ранней диагностики сердечной блокады у плода [43].

Лечение НВ in utero остается спорным ввиду отсутствия официальных рекомендаций. Подход к пренатальной терапии нарушений со стороны проводящей системы сердца изначально был основан на исследованиях, показывающих потенциальную пользу назначаемых беременной фторированных кортикостероидов в качестве монотерапии или в сочетании с другими препаратами. Терапия дексаметазоном, которая назначалась беременной *per os,* уменьшала степень блокады, приводя к полному выздоровлению при I или II степенях АВ-блокады. При этом в большинстве случаев АВ-блокада I степени разрешается спонтанно [44]. При блокаде II и III степеней, а также при наличии признаков пренатального воспалительного процесса в качестве основного метода лечения предлагалось ежедневное введение дексаметазона или бетаметазона в сочетании с внутривенными иммуноглобулинами или без них до завершения беременности [45,46]. Однако, по данным ряда авторов, рутинная внутриутробная терапия с использованием фторированных стероидов не приводила к регрессу нарушений со стороны проводящей системы сердца, снижению частоты развития дилятационной кардиомиопатии, не улучшала показатели заболеваемости, внутриутробной и постнатальной смертности [26,47,48]. Результаты метаанализа 2019 года

также указывают на неэффективность стероидов, обращая внимание на вопросы безопасности такой терапии для матери, плода и новорожденного [49]. В настоящее время для внутриутробного лечения НВ предлагается использовать внутривенные иммуноглобулины, плазмаферез и глюкокортикоиды в разных сочетаниях, однако до сих пор эффективность данных методов окончательно не доказана [25].

Профилактические подходы при НВ предполагают использование гидроксихлорохина (ГХ), который обеспечивает защитный эффект против кардиальных нарушений. В недавнем открытом проспективном многоцентровом исследовании позитивным по анти-Ro/SSA антителам матерям, предыдущая беременность которых осложнилась развитием сердечной блокады плода, назначали 400 мг ГХ в день не позднее конца 10-й недели беременности с приемом препарата в течение всей гестации. Частота развития АВ-блокады II-III степеней при этом снизилась на 50% по сравнению с общепринятым показателем развития этой патологии, составляющим 18% [50]. Полученные результаты, по мнению авторов, позволяют рекомендовать этот препарат беременным женщинам с положительным результатом на анти-Ro/SSA и анти-La/SSB аутоантитела в качестве профилактики врожденной АВ-блокады.

Многоцентровое исследование, проведенное методом «случай-контроль», продемонстрировало значительное снижение кожных проявлений НВ у детей от анти-Ro/SSA позитивных матерей, получавших ГХ – 16% против 34% в контрольной группе [51]. Значимое улучшение акушерских исходов у пациенток с СКВ позволило Европейскому обществу по ревматологии в 2017 году рекомендовать ГХ для профилактики неонатальной волчанки, особенно в случаях, когда данное заболевание имело место при предшествующей беременности [52]. По имеющимся в литературе данным ГХ безопасен для использования во время беременности. Применение ГХ не связано с повышенным риском врожденных дефектов, самопроизвольных абортов, внутриутробной смерти, преждевременных родов у пациентов с аутоиммунными заболеваниями [53,54].

Вопрос о ведении детей с поражением сердца вследствие НВ после рождения остается до конца не решенным ввиду малого количества больных, отсутствия единых подходов к диагностике и лечению заболевания. В литературе описан клинический случай успешного лечения поздней неонатальной волчанки с тяжелой дилатационной кардиомиопатией, дискинетической межжелудочковой перегородкой и блокадой левой ножки пучка Гиса с помощью бивентрикулярного кардиостимулятора, внутривенного иммуноглобулина и плазмафереза [55]. В одном из исследований наблюдалось восстановление нормального синусового ритма после введения внутривенных иммуноглобулинов в течение 2-х дней пяти новорожденным с удлиненным интервалом Q-T [56]. Короткий курс глюкокортикоидной терапии у ребенка с АВ-блокадой III степени (необратимое поражение АВ-узла) и биохимическими маркерами повреждения миокарда способствовал предотвращению формирования обширного фиброза и формирования кардиомиопатии [20]. Дети с внутрисердечной блокадой должны наблюдаться кардиологом, аритмологом, кардиохирургом с целью выявления симптомов сердечной недостаточности, требующей имплантации искусственного водителя ритма. Имплантация постоянного кардиостимулятора является кардинальным вмешательством, которое повышает выживаемость этих пациентов [57].

Заключение

Несмотря на то, что в последние годы достигнуты определенные успехи в изучении НВ, многие аспекты диагностики, профилактики и лечения данного заболевания требуют дальнейших исследований. Весьма актуальной представляется разработка научно обоснованной программы по своевременной диагностике системного заболевания соединительной ткани на этапе планирования беременности, репродуктивному консультированию женщины и динамическому мониторингу состояния плода. До настоящего времени не разработаны официальные рекомендации, предлагающие единые подходы к профилактике и лечению НВ. Своевременное выявление и адекватное лечение заболевания позволяют избежать развития тяжелых осложнений и предотвратить инвалидизацию и возможный летальный исход у ребенка.

В будущем необходимы крупномасштабные эпидемиологические, клинические и фундаментальные исследования для улучшения понимания природы НВ, стандартизации подходов к ее профилактике и лечению.

Сведения об авторах статьи:

Амирова Виктория Радековна – д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: victoria_amirova@mail.ru.

Идрисова Розалия Гильфановна – зам. главного врача по педиатрической помощи ГБУЗ РКПЦ Минздрава РБ. Адрес: 450106, г. Уфа ул. Авроры, 16. E-mail: roza.idrisova2016@yandex.ru.

Дмитриева Дарья Витальевна – зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГБУЗ РКПЦ Минздрава РБ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Авроры, 16. E-mail: dashylj2007@yandex.ru.
Богомолова Екатерина Александровна – ординатор 2-го года обучения специальности Офтальмология Института материнства и детства ФГАО ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1. E-mail: bogomolova.ekaterina.2000@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Diaz-Frias, J. Neonatal lupus erythematosus [Электронный ресурс] / J. Diaz-Frias, T. Badri // In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2023 Jun 26.
2. Клинико-диагностическое значение аутоантител к экстрагируемым ядерным антигенам у беременных с брадиаритмией плода / И. В. Менжинская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – №7. – С. 53-60. doi: https://doi.org/10.18565/aig.2020.7.53-60
3. Neonatal lupus erythematosus: an acquired autoimmune disease to be taken seriously / W. Sun [et al.] // Ann Med. – 2025; Vol. 57(1). – P. 247-249. doi: https://doi.org/10.1080/07853890.2025.2476049
4. Neonatal lupus erythematosus – practical guidelines / J. M. Derdulska [et al.] // Journal of Perinatal Medicine. – 2021. – Vol. 49(5). – P. 529-538. doi: https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0543
5. Liszewska, A. Neonatal lupus erythematosus – prevention is better than cure / A. Liszewska, A. Woźniacka // Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii. – 2022. – Vol. 39(6). – P. 1021-1026. doi: https://doi.org/10.5114/ada.2022.122601.
6. Geoepidemiology and clinical characteristics of neonatal lupus erythematosus: a systematic literature review of individual patients' data / A. Erden [et al.] // Turk J Med Sci. – 2020. – Vol. 50 (1). – P. 281–290. doi: https://doi.org/10.3906/sag-1910-39
7. Neonatal Systemic Lupus Erythematosus Syndrome: a Comprehensive Review / F. Vanoni [et al.] // Clin Rev Allergy Immunol. – 2017. – Vol.53(3). – P. 469-476. doi: https://doi.org/10.1007/s12016-017-8653-0
8. Кирсанова, Т. В. Развитие неонатальной волчанки у одного из двух детей при дихориальной диамниотической беременности у женщины с нераспознанной системной красной волчанкой с поражением почек / Т. В. Кирсанова, Н. Ф. Кравченко, А. И. Балакирева // Нефрология. – 2020. – №24(2). –С. 88-95. doi: https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-2-88-95
9. Autoantibodies Associated With Connective Tissue Diseases: What Meaning for Clinicians? / K. Didier [et al.] // Front Immunol. – 2018. – Vol. 9. – P. 541 – 550. doi: https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00541
10. Clinical and pathologic implications of extending the spectrum of maternal autoantibodies reactive with ribonucleoproteins associated with cutaneous and now cardiac neonatal lupus from SSA/Ro and SSB/La to U1RNP / P. M. Izmirly [et al.] // Autoimmun Rev. – 2017. – doi: https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.07.013
11. Cutaneous sequelae in neonatal lupus: a retrospective cohort study / R. Levy [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2020. – Vol.83(2). – P. 440–446. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.09.083
12. Neonatal lupus: follow-up in infants with anti-SSA/Ro antibodies and review of the literature / A. Zuppa [et al.] // Autoimmun. Rev. – 2017. – Vol.16(4). – P. 427-432. doi: https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.02.010
13. Prenatal predisposing factors associated with neonatal lupus erythematosus / S. Anuwutnavin [et al.] // Lupus. – 2022. – Vol. 31(1). – P. 77-88. doi: https://doi.org/10.1177/09612033211066455
14. Neonatal lupus: Clinical spectrum, biomarkers, pathogenesis, and approach to treatment / J. P. Buyon [et al.] // Systemic Lupus Erythematosus. – 2021. – P. 507-519. doi: https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814551-7.00053-2
15. Клинический случай неонатальной волчанки с хрящевой метаплазией, фиброзом и кальцинозом зоны атриовентрикулярного узла / Д. А. Давыдов [и соавт.] // Вестник аритмологии. – 2023. – №30(2). – С. 1-5. doi: https://doi.org/10.35336/VA-2023-2-10
16. Fayyaz, A. Autoantibodies in Sjögren's Syndrome / A. Fayyaz, B. T. Kurien, R. H. Scofield // Rheum Dis Clin North Am. – 2016. – Vol. 42(3). – P. 419-434. doi: https://doi.org/10.1016/j.rdc.2016.03.002
17. Neonatal lupus: a clinical challenge / F. Costa Cascais [et al.] //BMJ Case Rep. – 2021. – Vol. 14(11). – P. 246-250. doi: https://doi.org/10.1136/bcr-2021-246590
18. Неонатальный волчаночный синдром - транзиторность или угроза? / Н. П. Котлукова [и соавт.] // Практика педиатра. – 2019. – №2. – С.33-41.
19. Пекарева, Н. А. Сложные вопросы диагностики синдрома неонатальной волчанки / Н. А. Пекарева, Е. Л. Бокерия, В. С. Павлова // Доктор.Ру. – 2024. – №23(6). – С.81–87. doi: https://doi.org/10.31550/1727-2378-2024-23-6-81-87
20. Неонатальная волчанка: трудности диагностики, особенности интенсивной терапии и прогноз у недоношенного ребенка / И. В. Никитина [и соавт.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2021. - №9 (2). – С. 40-53. doi: https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-2-40-53
21. Neonatal lupus erythematosus presenting with effusions: A 13-year retrospective study / W. Sun [et al.] // Clin Rheumatol. – 2024. – Vol.43(9). – P. 2927-2932. doi: https://doi.org/10.1007/s10067-024-07060-w
22. Лебедева О. В., Бережнова Т. А., Кубанова Ф. Р., Каширская Е. И. Синдром неонатальной волчанки// Прикаспийский вестник медицины и фармации // 2023. – Т. 4, № 2. – С. 73-77. DOI: https://doi.org/10.29039/2712-8164-2023-2-73-77
23. Sheng, X., Song, X., Xiong, Y. [et al.] Maternal and infant outcomes of pregnancy associated with anti-SSA/RO antibodies: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Rheumatol // 2023. DOI: https://doi.org/10.1186/s12969-023-00803-0
24. Melim, C. Congenital atrioventricular heart block: from diagnosis to treatment / C. Melim, J. Pimenta, J. C. Areias // Rev. Port. Cardiol. – 2022. – Vol. 41(3). – P. 231-240. doi: https://doi.org/10.1016/j.repc.2019.09.021)
25. First Report of the Italian Registry on Immune-Mediated Congenital Heart Block (Lu.Ne Registry) / M. Fredi [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2019. – Vol. 6:11. doi: https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00011
26. Morel N., Levesque K., Maltret A. [et al.] "Lupus néonatal" group. Incidence, risk factors, and mortality of neonatal and late-onset dilated cardiomyopathy associated with cardiac neonatal lupus. Int J Cardiol // 2017. №248. P. 263-269. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.100
27. A case of neonatal lupus presenting with myocardial dysfunction in the absence of congenital heart block (CHB): clinical management and brief literature review of neonatal cardiac lupus / S. Jain [et al.] // Pediatr. Cardiol. – 2023. – Vol. 44(3). – P. 736–739. doi: https://doi.org/10.1007/s00246-022-03056-y
28. Neonatal dilated cardiomyopathy / P. Soares [et al.] // Rev Port Cardiol. – 2017. – Vol. 36(3). – P. 201-214. doi: https://doi.org/10.1016/j.repc.2016.10.007
29. Factors associated with long-term cardiac dysfunction in neonatal lupus / A. Saxena [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2020. – Vol.79(2). – P. 217-224. doi: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215900
30. Comorbidity and long-term outcome in patients with congenital heart block and their siblings exposed to Ro/SSA autoantibodies in utero / J. Mofors [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2019. – Vol. 78(5). – P. 696-703. doi: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214406
31. Wu, J. Neonatal Lupus Erythematosus / J. Wu, J. Berk-Krauss, A. Sharon // GlickJAMA Dermatol. – 2021. – Vol. 157(5). – P.590. doi: https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.0041
32. Неонатальная волчанка / Т. П. Макарова [и соавт.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – № 63(6). С. 88-91
33. Neonatal lupus erythematosus presenting as raccoon eyes. / S. Jaison [et al.] // Indian J Dermatol Venereol Leprol. – 2025. Vol. 91(2). – P. 270-271. doi: https://doi.org/10.25259/IJDVL_397_2024

34. Neonatal lupus erythematosus: a cutaneous cases based update / F. Savino [et al.] // Ital J Pediatr. – 2016. Vol. 42. – P. 1. doi: https://doi.org/10.1186/s13052-015-0208-5
35. Clinical features, autoantibodies, and outcome of neonatal lupus erythematosus / X. Yang // Fetal Pediatr. Pathol. – 2022. – Vol. 41(3). – P. 436–442. doi: https://doi.org/10.1080/15513815.2020.1836097
36. Acute Liver Failure in Neonatal Lupus Erythematosus: Novel Treatment With Exchange Transfusion, Intravenous Immunoglobulin, and Steroids / E. L. Nguyen [et al.] // JPGN Rep. – 2022. – Vol. 2 (2). doi: https://doi.org/10.1097/PG9.0000000000000057
37. Nasef, N. Neonatal lupus erythematosus / N. Nasef, M. Hafez, A. Bark // J Neonatol Clin Pediatr. – 2014. – Vol. 1. doi: https://doi.org/10.24966/ncp-878x/100002
38. Neurological and endocrinological involvement in neonatal lupus erythematosus: a retrospective study at a tertiary hospital in Eastern China / W. Sun [et al.] // Clin Rheumatol. – 2023. – Vol. 42(9). – P. 2461-2468. doi: https://doi.org/10.1007/s10067-023-06622-8
39. Lupus Pneumonitis: Case Report of a Rare Manifestation of Neonatal Lupus / R. Barreto Mota Barreto Mota [et al.] // J Investig Med High Impact Case Rep. – 2022. – Vol.10. doi: 10.1177/23247096221077815. PMID: 35389295; PMCID: PMC9016583
40. Milliken, M. Chondrodysplasia punctata and neonatal lupus in an infant with positive anti-RNP and negative anti-Ro/SSA and –La/ SSB antibodies, a case report / M. Milliken, J. Lee, S. D. Cipriano // Pediatr Dermatol. – 2020. – Vol. 1. – P. 1-4. https://doi.org/10.1111/pde.14312
41. American Heart Association Adults With Congenital Heart Disease Joint Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association / M. T. Donofrio [et al.] // Circulation. – 2014. – Vol. 129. – P. 2183-2242. doi: https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437597.44550.5d
42. Serial echocardiography for immune-mediated heart disease in the fetus: results of a risk-based prospective surveillance strategy / N. Kan [et al.] // Prenat Diagn. – 2017. – Vol. 37. – P. 375-382. doi: https://doi.org/10.1002/pd.5021
43. Home Monitoring for Fetal Heart Rhythm During Anti-Ro Pregnancies / C. F. Cuneo [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2018. – Vol. 72(16). – P. 1940-1951. doi: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.076
44. Levesque K, Morel N, Maltret A, Baron G, Masseau A, [et al.] Description of 214 cases of autoimmune congenital heart block: results of the French neonatal lupus syndrome. Autoimmun Rev. 2015; 14: 1154-60. doi: https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.08.005
45. Clowse, M. E. B. The prevention, screening and treatment of congenital heart block from neonatal lupus: a survey of provider practices / M. E. B. Clowse, A. M. Eudy, E. Kiernan // Rheumatology. – 2018. – Vol. 57 (5). – P. 9-17. doi: https://doi.org/10.1093/rheumatology/key141
46. Prevention and treatment in utero of autoimmune-associated congenital heart block / A. Saxena [et al.] // Cardiol Rev. – 2014. – Vol. 22. – P. 263-267. doi: https://doi.org/ 10.1097/CRD.0000000000000026
47. Fluorinated steroids do not improve outcome of isolated atrioventricular block / N. E. W. Van den Berg [et al.] // Cardiol. – 2016. – Vol. 225. – P. 167-171. doi: https://doi.org/ 10.1016/j.ijcard.2016.09.119
48. Maternal steroid therapy for fetuses with seconddegree immune-mediated congenital atrioventricular block: a systematic review and meta-analysis / A. Ciardulli [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2018. – Vol. 97. – P. 787–794. doi: https://doi.org/ 10.1111/aogs.13338
49. Michael, A. Use of antenatal fluorinated corticosteroids in management of congenital heart block: systematic review and meta-analysis / A. Michael, A. A. Radwan, A. K. Ali // Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2019. Vol. 4. – P. 100072. doi: https://doi.org/10.1016/j.eurox.2019.100072
50. Hydroxychloroquine to prevent recurrent congenital heart block in fetuses of anti-SSA/Ro-positive mothers / P. Izmirly [et al.] // Cardiol. – 2020. – Vol. 76. – P. 292-302. doi: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.045
51. Effect of in utero hydroxychloroquine exposure on the development of cutaneous neonatal lupus erythematosus / J. Barsalou [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2018. – Vol. 77. – P. 1742-1749. doi: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213718
52. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome / L. Andreoli [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2017. – Vol. 76(3). – P. 476-485. doi: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209770
53. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review / G. Ruiz-Irastorza [et al.] // Ann Rheum Dis. - 2010. – Vol. 69. – P. 20-28. doi: https://doi.org/10.1136/ard.2008.101766
54. Pregnancy outcome following in utero exposure to hydroxychloroquine: a prospective comparative observational study / O. Diav-Citrin [et al.] // Reprod Toxicol. – 2013. – Vol. 39. – P. 58-62. doi: https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.04.005
55. Rumancik, B. Neonatal lupus with left bundle branch block and cardiomyopathy: a case report / B. Rumancik, A. N. Haggstrom, E. S. Ebenroth // BMC Cardiovasc. Disord. – 2020. – Vol. 20. – P. 352. doi: https://doi.org/10.1186/s12872-020-01637-4
56. Yu, Y. A 10-year retrospective study of neonatal lupus erythematous in China / Y. Yu, L. Du, J. Pan // Asian Pac J Allergy Immunol. – 2016. – Vol.34. – P. 174-178. doi: https://doi.org/10.12932/AP0671.34.2.2016
57. Атриовентрикулярная (предсердножелудочковая) блокада у детей / ИА Ковалёв [и др.] // Педиатрическая фармакология. 2018. – Т. 15, № 5. – С. 365-375

REFERENCES

1. Diaz-Frias J, Badri T. Neonatal lupus erythematosus [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [updated 2023 Jun 26]. Available from: StatPearls [Internet resource].
2. Menzhinskaya IV, Khodzhaeva ZS, Bockeria EL, Klimenchenko NI, et al. The clinical diagnostic value of maternal autoantibodies against extractable nuclear antigens in fetal bradyarrhythmia. Obstet Gynecol. 2020;7:53–60. doi: 10.18565/aig.2020.7.53-60. (In Russ.)
3. Sun W, Fu C, Jin X, Lei C, Zhu X. Neonatal lupus erythematosus: an acquired autoimmune disease to be taken seriously. Ann Med. 2025;57(1):247–249. doi: 10.1080/07853890.2025.2476049.
4. Derdulska JM, Rudnicka L, Szykut-Badaczewska A, Mehrholz D, Nowicki RJ, et al. Neonatal lupus erythematosus – practical guidelines. J Perinat Med. 2021;49(5):529–538. doi: 10.1515/jpm-2020-0543.
5. Liszewska A, Woźniacka A. Neonatal lupus erythematosus – prevention is better than cure. Adv Dermatol Allergol/Postępy Dermatologii i Alergologii. 2022;39(6):1021–1026. doi: 10.5114/ada.2022.122601.
6. Erden A, Fanouriakis A, Kiliç L, Sari A, Armağan B, et al. Geoepidemiology and clinical characteristics of neonatal lupus erythematosus: a systematic literature review of individual patients' data. Turk J Med Sci. 2020;50(1):281–290. doi: 10.3906/sag-1910-39.
7. Vanoni F, et al. Neonatal systemic lupus erythematosus syndrome: a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol. 2017;53(3):469–476. doi: 10.1007/s12016-017-8653-0.
8. Kirsanova TV, Kravchenko NF, Balakireva AI. Case of neonatal lupus in one of two children of dichorial diamniotic pregnancy in a woman with unrecognized systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. Nephrol (Saint-Petersburg). 2020;24(2):88–95. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-88-95. (In Russ.)
9. Didier K, et al. Autoantibodies associated with connective tissue diseases: what meaning for clinicians? Front Immunol. 2018;9:541–550. doi: 10.3389/fimmu.2018.00541.
10. Izmirly PM, Halushka MK, Rosenberg AZ, Whelton S, Rais-Bahrami K, et al. Clinical and pathologic implications of extending the spectrum of maternal autoantibodies reactive with ribonucleoproteins associated with cutaneous and now cardiac neonatal lupus from SSA/Ro and SSB/La to U1RNP. Autoimmun Rev. 2017. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.013.

11. Levy R, Briggs L, Silverman E, Pope E, et al. Cutaneous sequelae in neonatal lupus: a retrospective cohort study. J Am Acad Dermatol. 2020;83(2):440–446. doi: 10.1016/j.jaad.2019.09.083.
12. Zuppa AA, Riccardi R, Frezza S, Gallini F, et al. Neonatal lupus: follow-up in infants with anti-SSA/Ro antibodies and review of the literature. Autoimmun Rev. 2017;16(4):427–432. doi: 10.1016/j.autrev.2017.02.010.
13. Anuwutnavin S, Chuenchitkultavorn V, Nitiyarom R, Rekhawasin T, Kanjanauthai S, et al. Prenatal predisposing factors associated with neonatal lupus erythematosus. Lupus. 2022;31(1):77–88. doi: 10.1177/09612033211066455.
14. Didier K, Bolko L, Giusti D, Toquet S, Robbins A, et al. Autoantibodies associated with connective tissue diseases: what meaning for clinicians? Front Immunol. 2018;9:541–550. doi: 10.3389/fimmu.2018.00541.
15. Davydov DA, Makarov IA, Morozov AA, Makarova TA, Mitrofanova LB. Clinical case of neonatal lupus with cartilaginous metaplasia, fibrosis and calcification of the atrioventricular node zone. J Arrhythmol. 2023;30(2):1–5. doi: 10.35336/VA-2023-2-10. (In Russ.)
16. Fayyaz A, Kurien BT, Scofield RH. Autoantibodies in Sjögren's syndrome. Rheum Dis Clin North Am. 2016;42(3):419–434. doi: 10.1016/j.rdc.2016.03.002.
17. Costa Cascais F, et al. Neonatal lupus: a clinical challenge. BMJ Case Rep. 2021;14(11):246–250. doi: 10.1136/bcr-2021-246590.
18. Kotlukova NP, Bolbikova EV, Yudina AE, Krutova AV. Neonatal lupus syndrome – transient or a threat? Praktika pediatra = Pediatric practice. 2019;2:33–41. (In Russ.)
19. Pekareva NA, Bokerija EL, Pavlova VS. Difficult issues in the diagnosis of neonatal lupus syndrome. Doctor.Ru. 2024;23(6):81–87. doi: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-81-87. (In Russ.)
20. Nikitina IV, Krogh-Jensen OA, Nikonets AD, Belova EE, Lenyushkina AA. Neonatal lupus: diagnostic difficulties, treatment and prognosis in an extremely premature baby. Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2021;9(2):40–53. doi: 10.33029/2308-2402-2021-9-2-40-53. (In Russ.)
21. Sun W, et al. Neonatal lupus erythematosus presenting with effusions: a 13-year retrospective study. Clin Rheumatol. 2024;43(9):2927–2932. doi: 10.1007/s10067-024-07060-w.
22. Lebedeva O. V., Berezhnova T. A., Kubanova F. R., Kashirskaya E. I. Neonatal lupus syndrome. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2023;4 (2):73–77. DOI: https://doi.org/10.29039/2712-8164-2023- 2-73-77 (In Russ.)
23. Sheng X, Song X, Xiong Y, et al. Maternal and infant outcomes of pregnancy associated with anti not available. Pediatr Rheumatol. 2023. doi: 10.1186/s12969-023-00803-0.
24. Melim C, Pimenta J, Areias JC. Congenital atrioventricular heart block: from diagnosis to treatment. Rev Port Cardiol. 2022;41(3):231–240. doi: 10.1016/j.repc.2019.09.021.
25. Fredi M, et al. First report of the Italian registry on immune-mediated congenital heart block (Lu.Ne registry). Front Cardiovasc Med. 2019;6:11. doi: 10.3389/fcvm.2019.00011.
26. Morel N, Levesque K, Maltret A, et al.; "Lupus néonatal" group. Incidence, risk factors, and mortality of neonatal and late-onset dilated cardiomyopathy associated with cardiac neonatal lupus. Int J Cardiol. 2017;248:263–269. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.07.100.
27. Jain S, et al. A case of neonatal lupus presenting with myocardial dysfunction in the absence of congenital heart block (CHB): clinical management and brief literature review of neonatal cardiac lupus. Pediatr Cardiol. 2 Newton;44(3):736–739. doi: 10.1007/s00246-022-03056-y.
28. Soares P, et al. Neonatal dilated cardiomyopathy. Rev Port Cardiol. 2017;36(3):201–214. doi: 10.1016/j.repc.2016.10.007.
29. Saxena A, et al. Factors associated with long-term cardiac dysfunction in neonatal lupus. Ann Rheum Dis. 2020;79(2):217–224. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215900.
30. Mofors J, et al. Comorbidity and long-term outcome in patients with congenital heart block and their siblings exposed to Ro/SSA autoantibodies in utero. Ann Rheum Dis. 2019;78(5):696–703. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214406.
31. Wu J, Berk-Krauss J, Sharon A. Neonatal lupus erythematosus. JAMA Dermatol. 2021;157(5):590. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.0041.
32. Makarova TP, et al. Neonatal lupus. Russ Bull Perinatol Pediatr. 2018;63(6):88–91. doi: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–88–91. (In Russ.)
33. Jaison S, et al. Neonatal lupus erythematosus presenting as raccoon eyes. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2025;91(2):270–271. doi: 10.25259/IJDVL_397_2024.
34. Savino F, et al. Neonatal lupus erythematosus: a cutaneous cases based update. Ital J Pediatr. 2016;42:1. doi: 10.1186/s13052-015-0208-5.
35. Yang X. Clinical features, autoantibodies, and outcome of neonatal lupus erythematosus. Fetal Pediatr Pathol. 2022;41(3):436–442. doi: 10.1080/15513815.2020.1836097.
36. Nguyen EL, et al. Acute liver failure in neonatal lupus erythematosus: novel treatment with exchange transfusion, intravenous immunoglobulin, and steroids. JPGN Rep. 2022;2(2). doi: 10.1097/PG9.0000000000000057.
37. Nasef N, Hafez M, Bark A. Neonatal lupus erythematosus. J Neonatol Clin Pediatr. 2014;1. doi: 10.24966/ncp-878x/100002.
38. Sun W, et al. Neurological and endocrinological involvement in neonatal lupus erythematosus: a retrospective study at a tertiary hospital in Eastern China. Clin Rheumatol. 2023;42(9):2461–2468. doi: 10.1007/s10067-023-06622-8.
39. Barreto Mota R, et al. Lupus pneumonitis: case report of a rare manifestation of neonatal lupus. J Investig Med High Impact Case Rep. 2022;10. doi: 10.1177/23247096221077815. PMID: 35389295; PMCID: PMC9016583.
40. Milliken M, Lee J, Cipriano SD. Chondrodysplasia punctata and neonatal lupus in an infant with positive anti-RNP and negative anti-Ro/SSA and –La/SSB antibodies: a case report. Pediatr Dermatol. 2020;1:1–4. doi: 10.1111/pde.14312.
41. Donofrio MT, et al.; American Heart Association Adults with Congenital Heart Disease Joint Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2014;129:2183–2242. doi: 10.1161/01.cir.0000437597.44550.5d.
42. Kan N, et al. Serial echocardiography for immune-mediated heart disease in the fetus: results of a risk-based prospective surveillance strategy. Prenat Diagn. 2017;37:375–382. doi: 10.1002/pd.5021.
43. Cuneo CF, et al. Home monitoring for fetal heart rhythm during anti-Ro pregnancies. J Am Coll Cardiol. 2018;72(16):1940–1951. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.076.
44. Levesque K, Morel N, Maltret A, Baron G, Masseau A, et al. Description of 214 cases of autoimmune congenital heart block: results of the French neonatal lupus syndrome. Autoimmun Rev. 2015;14:1154–1160. doi: 10.1016/j.autrev.2015.08.005.
45. Clowse MEB, Eudy AM, Kiernan E. The prevention, screening, and treatment of congenital heart block from neonatal lupus: a survey of provider practices. Rheumatology. 2018;57(5):9–17. doi: 10.1093/rheumatology/key141.
46. Saxena A, et al. Prevention and treatment in utero of autoimmune-associated congenital heart block. Cardiol Rev. 2014;22:263–267. doi: 10.1097/CRD.0000000000000026.
47. Van den Berg NEW, et al. Fluorinated steroids do not improve outcome of isolated atrioventricular block. Int J Cardiol. 2016;225:167–171. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.09.119.
48. Ciardulli A, et al. Maternal steroid therapy for fetuses with second-degree immune-mediated congenital atrioventricular block: a systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2018;97:787–794. doi: 10.1111/aogs.13338.
49. Michael A, Radwan AA, Ali AK. Use of antenatal fluorinated corticosteroids in management of congenital heart block: systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019;4:100072. doi: 10.1016/j.eurox.2019.100072.
50. Izmirly P, et al. Hydroxychloroquine to prevent recurrent congenital heart block in fetuses of anti-SSA/Ro-positive mothers. J Am Coll Cardiol. 2020;76:292–302. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.045.
51. Barsalou J, et al. Effect of in utero hydroxychloroquine exposure on the development of cutaneous neonatal lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2018;77:1742–1749. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213718.

52. Andreoli L, et al.; EULAR. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis. 2017;76(3):476–485. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770.
53. Ruiz-Irastorza G, et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. Ann Rheum Dis. 2010;69:20–28. doi: 10.1136/ard.2008.101766.
54. Diav-Citrin O, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to hydroxychloroquine: a prospective comparative observational study. Reprod Toxicol. 2013;39:58–62. doi: 10.1016/j.reprotox.2013.04.005.
55. Rumancik B, Haggstrom AN, Ebenroth ES. Neonatal lupus with left bundle branch block and cardiomyopathy: a case report. BMC Cardiovasc Disord. 2020;20:352. doi: 10.1186/s12872-020-01637-4.
56. Yu Y, Du L, Pan J. A 10-year retrospective study of neonatal lupus erythematous in China. Asian Pac J Allergy Immunol. 2016;34:174–178. doi: 10.12932/AP0671.34.2.2016.
57. Kovalev IA, Belozerov YuM, Sadykova DI, Sabirova DR, Yakovleva LV, et al. Atrioventricular block in children. Pediatr Pharmacol. 2018;15(5):365–375. doi: 10.15690/pf.v15i5.1959. (In Russ.)

https://doi.org/10.24060/1999-6209-2025-20-6-131-136
УДК 616-072.8:612.842.2
© Коллектив авторов, 2025

М.А. Кутлубаев[1], И.Л. Меркушин[1],
Г.Х. Ласынова[1], Мохамед Абдалла Али Мохамед[1], Махназ Байат[2]

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ ЗРИТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

[1]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа
[2]Clinical Neurology Research Centre, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Резюме

Церебральные зрительные нарушения широко распространены в клинической практике. Их частота у пациентов, перенесших инсульт, достигает 30%. Реабилитация церебральных зрительных нарушений разработана недостаточно.

Цель. Проанализировать современные подходы к реабилитации пациентов с церебральными зрительными нарушениями.

Материал и методы. Проведен поиск в базах данных PubMed и Google Academia по ключевым словам «rehabilitation», «hemianopia», «cerebral visual impairment». Результаты представлены в форме несистематического обзора.

Результаты. Современные подходы к реабилитации церебральных зрительных нарушений могут быть разделены на несколько групп: компенсаторные стратегии, методы, ориентированные на нейропластичность, и перспективные методы, которые в настоящее время находятся на стадии разработки. Особое внимание заслуживает аудиовизуальная стимуляция – комбинация зрительных и слуховых сигналов для активации мультисенсорных зон головного мозга. Нейротехнологии открывают новые возможности для реабилитации пациентов с нарушениями зрения.

Заключение. Комбинация генной терапии, нейропротезирования и возможностей искусственного интеллекта должна обеспечить принципиально новые решения проблемы зрительных нарушений.

Ключевые слова: зрительные нарушения, гемианопсия, аудиовизуальная стимуляция, реабилитация, нейротехнологии.

M.A. Kutlubaev, I.L. Merkushin,
G.Kh. Lasynova, Mohamed Abdalla Ali Mohamed, Mahnaz Bayat

PROSPECTIVE APPROACHES TO THE REHABILITATION OF PATIENTS WITH CEREBRAL VISUAL IMPAIRMENT

Abstract

Cerebral visual disorders are widespread in clinical practice. Their frequency in patients after a stroke reaches 30%. Rehabilitation of cerebral visual disorders are insufficiently developed.

Objective. To analyze modern approaches to rehabilitation of patients with cerebral visual impairment.

Material and methods. A search was conducted in the databases of PubMed and Google Academia by the keywords “rehabilitation”, “hemianopia”, “cerebral visual impairment”. The results are presented in the form of a non-systematic review.

Results. Modern approaches to the rehabilitation of cerebral visual impairments can be divided into several groups: compensatory strategies, methods focused on neuroplasticity, and perspective methods that are currently under development. Audio-visual stimulation deserves special attention, as it combines visual and auditory signals to activate multisensory areas of the brain. Neurotechnologies offer new opportunities for the rehabilitation of patients with visual impairments.

Conclusion. The combination of gene therapy, neuroprosthetics, and artificial intelligence capabilities promises groundbreaking solutions to the problem of visual impairment.

Keywords: visual disorders, hemianopia, audiovisual stimulation, rehabilitation, neurotechnology.

Введение

Нарушения зрения широко распространены в клинической практике. Однако лишь часть названных нарушений ассоциируется непосредственно с поражением глаза. Существенная доля зрительных нарушений связана с поражением нервной системы. Зрительная система имеет сложную структуру и включает ряд компонентов, которые можно разделить на периферический отдел, центральные пути и корковые центры [1].

Периферический отдел включает сетчатку и зрительный нерв (II пара черепных нервов). К *центральным путям* относят зрительный перекрест (хиазма), зрительные тракты, латеральное коленчатое тело (ЛКТ) таламуса. *Корковыми центрами* являются первичная зрительная кора (V1, область 17 по Бродману), ассоциативные зоны (V2-V5) [1, 2].

Повреждение на любом уровне этой системы вызывает характерные зрительные нарушения. Условно можно выделить 3 уровня.

Дохиазмальный уровень, его повреждение приводит к монокулярной слепоте (например, при оптическом неврите).

Хиазмальный уровень, его повреждение приводит к гетерогенной гемианопсии (например, при аденоме гипофиза).

Постхиазмальный уровень, его повреждение проявляется гомонимной гемианопсией (поражение трактов, ЛКТ или затылочной доли). При двухстороннем поражении затылочных долей развивается корковая слепота – полная утрата зрительного восприятия при сохранности зрачковых реакций. В некоторых случаях может наблюдаться отрицание слепоты из-за дисфункции ассоциативных зон – так называемый феномен Антона-Бабинского [2].

При поражении вторичных полей наблюдаются зрительные агнозии. Выделяют апперцептивную агнозию – неспособность интегрировать зрительные стимулы в целостный образ (поражение зон V2–V3) – и ассоциативную агнозию – сохранное восприятие формы, но утрата связи с семантикой (поражение височно-затылочных областей) [2].

Наиболее частая форма церебральных нарушений зрения – гомонимная гемианопсия, она наблюдается примерно у 10-30% пациентов, перенесших инсульт. Гемианопсия значительно ухудшает качество жизни, повышая риск падений, затрудняя чтение и ориентацию в пространстве. Несмотря на отсутствие эффективного медикаментозного лечения, современные реабилитационные методы позволяют улучшить функциональные возможности пациентов за счет нейропластичности и компенсаторных механизмов [1, 2].

Диагностика гемианопсии проводится клиническими методами, в частности, конфронтационным методом, но его чувствительность недостаточна. Золотым стандартом диагностики выпадений полей зрения является периметрия, в частности, компьютерная периметрия, однако проведение данного исследования требует посещения кабинет офтальмолога, что не всегда возможно после инсульта. Как следствие, многие случаи центральных зрительных нарушений остаются невыявленными. Но даже когда гемианопсия выявляется, пациенты редко получают восстановительное лечение в полном объеме [3-5].

Цель обзора – проанализировать современные подходы к реабилитации пациентов с церебральными зрительными нарушениями.

Материал и методы

Проведен поиск литературы в базах данных PubMed и Google Academia по ключевым словам «rehabilitation», «hemianopia», «cerebral visual impairment». Проанализированы все источники без ограничений по времени и языку публикации. Результаты представлены в форме несистематического обзора.

Результаты

Современные подходы к реабилитации гемианопсии могут быть условно разделены на несколько групп: компенсаторные стратегии, методы, ориентированные на нейропластичность, и перспективные методы, которые в настоящее время находятся на стадии разработки.

1. Компенсаторные стратегии:

- тренировка саккад – обучение пациента сознательным движениям глаз в сторону выпавшего поля;

- использование призменных очков (например, Peli-линзы) которые смещают изображения в сохранное поле зрения за счет оптического эффекта призматических линз;

- метод «визуального поиска», основанный на тренировке систематического поиска объектов в дефектном поле зрения.

2. Нейропластичность-ориентированные методы (мультимодальные тренировки):

- аудиовизуальная стимуляция (АВС) представляет собой комбинацию зрительных и слуховых сигналов для активации мультисенсорных зон головного мозга;

- транскраниальная магнитная, электрическая стимуляция – модуляция активности затылочной коры;

- виртуальная реальность (VR) – интерактивные тренинги в контролируемой среде.

3. Перспективные технологии:

- методы биологической обратной связи на основе электроэнцефалографии (ЭЭГ) – обучение самоконтролю зрительного внимания;

- глазо-компьютерные интерфейсы для тренировки остаточного зрения [6-9].

Мультимодальная тренировка, VR-системы и нейрореабилитационные игры (например, «MindEye») стимулируют компенсаторные возможности головного мозга. Наибольший интерес среди доступных в настоящее время методов реабилитации пациентов с гемианопсией представляет метод АВС. Он основан на синхронизации зрительных и слуховых стимулов, что активирует мультисенсорные зоны мозга (например, верхние бугорки четверохолмия и ассоциативную кору). Основные терапевтические эффекты АВС включают:

1. Усиление кросс-модальной пластичности – аудиовизуальная стимуляция может активировать зрительные нейроны в поврежденных областях головного мозга лучше, чем зрительная стимуляции в отдельности.

2. Стимуляция остаточных зрительных функций – использование движущихся объектов со звуковым сопровождением повышает внимание к дефектной области поля зрения.

3. Нормализация альфа-ритма – некоторые исследования указывают на корреляцию между АВС и восстановлением зрительно-связанных ЭЭГ-паттернов.

Данная методика основана на принципе мультимодальной активации зрительной системы. У лиц с гемианопсией патологические изменения чаще локализуются в зрительной коре, тогда как структуры четверохолмия остаются функционально сохранными. Это создает предпосылки для использования ре-

тино-тектальных путей в качестве мишени для нейрореабилитации.

Ключевым аспектом эффективности АВС является ее способность усиливать мультисенсорную интеграцию и улучшать обнаружение зрительных стимулов в пораженных областях поля зрения. Это явление, известное как «слепозрение», проявляется у пациентов с односторонним повреждением зрительной коры, сохраняющих способность реагировать на стимулы, предъявляемые в выпавшей зоне поля зрения. Различают два типа данного феномена:

Тип 1 – отсутствие осознанного восприятия стимулов при сохранении поведенческих реакций.

Тип 2 – частичное осознание предъявляемых стимулов.

Нейробиологической основой «слепозрения» считаются сохранные проекции между верхними холмиками четверохолмия, подушкой таламуса, ЛКТ и экстрастриарной корой, включая ее зрительно-моторные области. Дополнительную роль играет активация мультимодальных корковых зон, ответственных за кросс-модальную интеграцию [10, 11].

Верхние холмики четверохолмия играют критическую роль в реализации эффектов АВС. Эти структуры участвуют в инициации саккад и обработке мультисенсорных стимулов. Синхронное предъявление слуховых и зрительных сигналов усиливает активность мультисенсорных нейронов, тогда как их раздельная презентация снижает эффективность интеграции. Курсовое применение АВС повышает чувствительность нейронов к сенсорным стимулам, что способствует компенсаторной перестройке зрительной системы [10-13].

Эффективность АВС для реабилитации гемианопсии при органических поражениях головного мозга исследовалась в целом ряде работ. Систематический анализ 14 исследований (n=188) продемонстрировал, что трехнедельный курс АВС значимо улучшает повседневную зрительную активность у пациентов с постинсультной гемианопсией по сравнению с изолированной зрительной стимуляцией. Методика также оптимизирует параметры зрительного сканирования (точность, скорость поиска) и чтения, с наибольшей эффективностью при левосторонней гомонимной гемианопсии [6].

Гемианопсия сопровождается асимметрией пространственного внимания в сторону пораженного поля зрения. АВС корригирует этот дисбаланс за счет усиления мультисенсорной интеграции на уровне четверохолмия, что подтверждается данными ЭЭГ. Было показано, что АВС приводит к снижению патологической активации здорового полушария у пациентов после инсульта [14].

Стойкие положительные результаты АВС связаны с активацией ретино-коликуллодорсальных путей, что усиливает ориентировочные реакции в дефицитарных зонах поля зрения. Это способствует улучшению глазодвигательных функций и повышению зрительного внимания [14].

На кафедре неврологии Башкирского государственного медицинского университета был разработан VR-тренажер для реабилитации пациентов с гемианопсией «Нейровзор», основанный на принципе АВС. Он может использоваться для реабилитации пациентов с постхиазмальными зрительными нарушениями после инсультов, травм или удаления опухолей. Пациент в виртуальной реальности смотрит за шаром, который хаотично движется среди других подобных шаров. Шар, за которым идет наблюдение, ненадолго меняет цвет с желтого на красный, а потом становится снова желтым, как и другие. Его перемещение сопровождается характерным звуком. В конце сеанса пациент должен определить, за каким шаром он наблюдал в течение сеанса, и узнает, правильно ли он это сделал [16]. Особенности зрительной, а именно – глазодвигательной функции могут использоваться и для диагностики когнитивных нарушений [17].

Методы биологической обратной связи, включая аудиолюминесцентную стимуляцию, также демонстрируют эффективность при постинсультной гомонимной гемианопсии. Клинически значимые улучшения включают:

- повышение чувствительности парацентральных отделов сетчатки;
- стабилизацию фиксации;
- улучшение контрастной чувствительности и ближнего зрения;
- ускорение чтения;
- субъективное улучшение зрительных функций [17].

Нарушения зрения, вызванные заболеваниями сетчатки, зрительного нерва или коры головного мозга, долгое время считались необратимыми. Однако современные нейротехнологии предлагают новые методы реабилитации, позволяющие частично или полностью восстановить зрительное восприятие [18, 19].

Нейропротезы заменяют поврежденные фоторецепторы или стимулируют сохранившиеся нейроны, передавая зрительную информацию в мозг. Бионические импланты сетчатки (Argus II, Alpha AMS) представляют

микрочипы, преобразующие свет в электрические импульсы, стимулирующие ганглиозные клетки. Они позволяют пациентам с пигментным ретинитом различать свет, контуры и движение [19, 20].

Оптогенетические импланты основаны на использовании генной терапии для модификации нейронов сетчатки, делая их чувствительными к свету. В 2021 году впервые восстановлено частичное зрение у пациента с пигментным ретинитом (проект OptoGait) [21-23].

Стимуляция зрительного нерва (проект «Gennaris», разрабатываемый в Monash University) подразумевает обход поврежденной сетчатки за счет прямого подключения к зрительной коре через электроды. Мозго-компьютерные интерфейсы (BCI) позволяют передавать визуальную информацию напрямую в головной мозг, минуя поврежденные структуры [24].

Кортикальные импланты (например, «Orion» от Second Sight) представляют собой электроды, имплантированные в зрительную кору, стимулируют нейроны, создавая фосфены (световые пятна). Пациенты учатся интерпретировать их как простые образы [25].

Нейроимпланты с искусственным интеллектом (ИИ) – комбинация BCI и машинного обучения – улучшают распознавание объектов. Например, система “Brainport” преобразует изображение с камеры в тактильные или электрические сигналы. Неинвазивные BCI связаны с разработками в области транскраниальной стимуляции (tACS/tDCS) и фМРТ-биологической обратной связи. Они могут помочь в тренировке зрительных центров головного мозга пациентов со зрительными нарушениями.

Считается, что головной мозг способен перестраиваться, используя альтернативные сенсорные пути для «видения». Звуковая и тактильная замена зрения используется устройствами, например, «vOICe», который преобразует изображение в звук, или «Eyeborg», который преобразует цвет в вибрацию. Они помогают ориентироваться в пространстве [26-28].

К перспективным методам также относят методы генной терапии и регенеративной медицины. Они включают CRISPR-технологию редактирования генов, например, исправление мутаций, вызывающих наследственные болезни (например, «Luxturna» для болезни Лебера). Использование стволовых клеток позволяет проводить трансплантацию фоторецепторов или клеток сетчатки (исследования «jCyte» и «ReNeuron») [29].

Особое направление в реабилитации пациентов со зрительными нарушениями – умные протезы. ИИ-ассистенты – это системы на базе ИИ (например, «Envision Glasses»), которые описывают окружающий мир через звуковые стимулы. Умные очки с дополненной реальностью, такие как Microsoft «Seeing AI», «eSight», усиливают контраст и детализацию изображения [28].

Перспективными в реабилитации пациентов с церебральными зрительными нарушениями являются методы так называемой электроцевтики. Имеются данные о положительном эффекте транскраниальной магнитной стимуляции и стимуляции постоянным током на зрительную функцию у пациентов с постинсультной гемианопсией [30-32].

Заключение. В настоящее время для реабилитации пациентов с церебральными зрительными нарушениями активно используются компенсаторные стратегии и нейропластичность-ориентированные методы. Нейротехнологии открывают новые возможности для реабилитации пациентов с нарушениями зрения – от восстановления сетчатки до прямого интерфейса с мозгом. Хотя многие методы находятся еще на стадии испытаний, комбинация генной терапии, нейропротезирования и возможностей искусственного интеллекта должна обеспечить принципиально новые решения проблемы нарушения зрения. В ближайшие годы можно ожидать появления новых подходов, способных вернуть зрение даже при тяжелых поражениях зрительной системы.

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.

Меркушин Илья Леонидович – специалист по информационным технологиям отдела по внедрению ИТ-технологий и инноваций в медицинскую деятельность ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ilya.merkushin@gmail.com.

Ласынова Гульназ Хайбулловна – зав. отделением реабилитации Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lasynova1987@mail.ru.

Мохамед Абдалла Али Мохамед – студент 6-го курса ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: abd232122@gmail.com.

Махназ Байат – научный сотрудник Clinical Neurology Research Centre, Shiraz University of Medical Sciences. Адрес: Zand Blvd. Shiraz 71348-14336, Iran. E-mail: mbayat53@yahoo.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никифоров, А.С. Нейроофтальмология / А.С. Никифоров, М.Р. Гусева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 264 с.
2. Хьюбел, Д. Глаз, мозг, зрение / Д. Хьюбел. – М.: Мир, 1990. – 203 с.
3. Шурупова, М.А. Гомонимная гемианопсия и зрительный неглект. Часть II – реабилитация / М.А. Шурупова, А.Д. Айзенштейн, Г.Е. Иванова // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2023. – Т. 5, № 3. – С. 237-254. – doi: 10.36425/rehab516531
4. Helboe, K.S. Psychosomatic sequelae of hypertension labelling / K.S. Helboe, H.S. Eddelien, C. Kruuse // Clin Neurol Neurosurg. – 2023. – Vol. 229. – P. 107749. – doi: 10.1016/j.clineuro.2023.107749.
5. Visual impairment in stroke patients--a review / K.M. Sand [et al.] // Acta Neurol Scand Suppl. – 2013. – № 196. – P. 52-56. – doi: 10.1111/ane.12050.
6. Kerkhoff, G. Neurovisual rehabilitation: recent developments and future directions / G. Kerkhoff // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2000. – Vol. 68, № 6. – P. 691-706. – doi: 10.1136/jnnp.68.6.691.
7. Hanna, K.L. The treatment methods for post-stroke visual impairment: A systematic review / K.L. Hanna, L.R. Hepworth, F.J. Rowe // Brain Behav. – 2017. – Vol. 7, № 5. – P. e00682. – doi: 10.1002/brb3.682.
8. Peli, E., Charles, F. Prentice Award Lecture: Peripheral Prisms for Visual Field Expansion: A Translational Journey / E. Peli // Optom Vis Sci. – 2020. – Vol. 97, № 10. – P. 833-846. – doi: 10.1097/OPX.0000000000001590.
9. Ranindita, S. Peli prism fitting for homonymous hemianopia: Case series for fitting variations / S. Ranindita, R. Vivek, S.P. Nandhini // Indian Journal of Ophthalmology - Case Reports. – 2023. – Vol. 3, № 2. – P. 465-467. – doi: 10.4103/ijo.IJO_1899_22.
10. Audiovisual integration in patients with visual deficit / F. Frassinetti [et al.] // J Cogn Neurosci. – 2005. – Vol. 17, № 9. – P. 1442-1452. – doi: 10.1162/0898929054985446.
11. Wallace, M.T. Representation and integration of multiple sensory inputs in primate superior colliculus / M.T. Wallace, L.K. Wilkinson, B.E. Stein // J Neurophysiol. – 1996. – Vol. 76, № 2. – P. 1246-1266. – doi: 10.1152/jn.1996.76.2.1246.
12. Passamonti, C. Audio-visual stimulation improves oculomotor patterns in patients with hemianopia / C. Passamonti, C. Bertini, E. Làdavas // Neuropsychologia. – 2009. – Vol. 47, № 2. – P. 546-555. – doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.10.008.
13. Dissociation of auditory and visual straight ahead in hemianopia / J. Lewald [et al.] // Brain Res. – 2009. – Vol. 1287. – P. 111-117. – doi: 10.1016/j.brainres.2009.06.085.
14. Grasso, P.A. Compensatory Recovery after Multisensory Stimulation in Hemianopic Patients: Behavioral and Neurophysiological Components / P.A. Grasso, E. Làdavas, C. Bertini // Front Syst Neurosci. – 2016. – Vol. 10. – P. 45. – doi: 10.3389/fnsys.2016.00045.
15. VR-тренажер для аудиовизуальной стимуляции при гемианопсии «Нейровзор» / Свид. о гос. рег. программы для ЭВМ № 2025619633 Рос. Федерация; заявл. 02.04.2025; опубл. 16.04.2025. Бюл. № 4. – 1 с.
16. Способ выявления когнитивных нарушений у пациентов неврологического профиля методом видеоокулографии: патент №2843890 Рос. Федерация; заявл. 11.12.2024; опубл. 21.07.2025. Бюл. № 21. – 8 с.
17. Innovative vision rehabilitation method for hemianopsia: Comparing pre- and post audio-luminous biofeedback training for ocular motility improving visual functions and quality of life / M. Misawa [et al.] // Front Neurol. – 2023. – Vol. 14. – P. 1151736. – doi: 10.3389/fneur.2023.1151736.
18. A neural interface for a cortical vision prosthesis / R.A. Normann [et al.] // Vision Res. – 1999. – Vol. 39, № 15. – P. 2577-2587. – doi: 10.1016/s0042-6989(99)00040-1.
19. Pio-Lopez, L. Visual cortical prosthesis: an electrical perspective / L. Pio-Lopez, R. Poulkouras, D. Depannemaecker // J Med Eng Technol. – 2021. – Vol. 45, № 5. – P. 394-407. – doi: 10.1080/03091902.2021.1907468.
20. Meikle, S.J. Neurophysiological considerations for visual implants / S.J. Meikle, Y.T. Wong // Brain Struct Funct. – 2022. – Vol. 227, № 4. – P. 1523-1543. – doi: 10.1007/s00429-021-02417-2.
21. Optogenetic activation of visual thalamus generates artificial visual percepts / J. Wang [et al.] // Elife. – 2023. – Vol. 12. – P. e90431. – doi: 10.7554/eLife.90431.
22. Lucchesi, M. Multisensory integration, brain plasticity and optogenetics in visual rehabilitation / M. Lucchesi, J.F. Maya-Vetencourt, D. Rusciano // Front Neurol. – 2025. – Vol. 16. – P. 1590305. – doi: 10.3389/fneur.2025.1590305.
23. Sakai, D. Optogenetic Therapy for Visual Restoration / D. Sakai, H. Tomita, A. Maeda // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 23, № 23. – P. 15041. – doi: 10.3390/ijms232315041.
24. Tissue response to a chronically implantable wireless intracortical visual prosthesis (Gennaris array) / J.V. Rosenfeld [et al.] // J Neural Eng. – 2020. – Vol. 17, № 4. – P. 046001. – doi: 10.1088/1741-2552/ab9e1c.
25. Aligning Visual Prosthetic Development With Implantee Needs / L. Nadolskis [et al.] // Transl Vis Sci Technol. – 2024. – Vol. 13, № 11. – P. 28. – doi: 10.1167/tvst.13.11.28.
26. Absence of audio-aerotactile integration in speech perception among congenitally blind adults / H. Saito [et al.] // J Acoust Soc Am. – 2025. – Vol. 158, № 2. – P. 1052-1059. – doi: 10.1121/10.0038638.
27. Evaluation of the Efficacy of an Assistive Device for Blind People: A Prospective, Non-Randomized, Single Arm, and Open Label Clinical Trial / Y. Zhao [et al.] // Curr Eye Res. – 2025. – Vol. 50, № 8. – P. 865-869. – doi: 10.1080/02713683.2025.2495212.
28. Artificial intelligence-powered smart vision glasses for the visually impaired / D. Udayakumar [et al.] // Indian J Ophthalmol. – 2025. – Vol. 73, № Suppl 3. – P. S492-S497. – doi: 10.4103/IJO.IJO_1621_24.
29. Cell-penetrating peptide-grafted AAV2 capsids for improved retinal delivery via intravitreal injection / J.H. Wang [et al.] // Mol Ther Methods Clin Dev. – 2025. – Vol. 33, № 1. – P. 101426. – doi: 10.1016/j.omtm.2025.101426.
30. Транскраниальная стимуляция постоянным током при постинсультной гемианопсии / И.С. Бакулин [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2020. – Т. 14, № 2. – С. 5-14. – doi: 10.25692/ACEN.2020.2.1
31. Park, A.S. Non-invasive brain stimulation and vision rehabilitation: a clinical perspective / A.S. Park, B. Thompson // Clin Exp Optom. – 2024. – Vol. 107, № 6. – P. 594-602. – doi: 10.1080/08164622.2024.2349565.
32. Кутлубаев, М.А. Подходы к реабилитации пациентов с постинсультной гемианопсией /М.А. Кутлубаев, М. Анант // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. –2025;125(8-2):20-25. – doi: 10.17116/jnevro202512508220.

REFERENCES

1. Nikiforov A.S., Guseva, M.R. Nejrooftal'mologija (*Neuro-ophthalmology*). Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 264 p. (in Russ)
2. Hubel D. Eye, brain, vision. Moscow: Mir; 1990. 203 p. (in Russ)
3. Shurupova M.A., Ayzenshteyn, A.D., Ivanova, G.E. Homonymous hemianopia and visual neglect. Part II – rehabilitation. Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation. 2023;5(3):237–54. (in Russ) doi: 10.36425/rehab516531.
4. Helboe K.S., Eddelien, H.S., Kruuse, C. Psychosomatic sequelae of hypertension labelling. Clin Neurol Neurosurg. 2023;229:107749. (in Engl) doi: 10.1016/j.clineuro.2023.107749.
5. Sand K.M. [et al.] Visual impairment in stroke patients--a review. Acta Neurol Scand Suppl. 2013;(196):52-6. (in Engl) doi: 10.1111/ane.12050.
6. Kerkhoff G. Neurovisual rehabilitation: recent developments and future directions. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;68(6):691-706. (in Engl) doi: 10.1136/jnnp.68.6.691.

7. Hanna K.L., Hepworth, L.R., Rowe, F.J. The treatment methods for post-stroke visual impairment: A systematic review. Brain Behav. 2017;7(5):e00682. (in Engl) doi: 10.1002/brb3.682.
8. Peli E. Charles, F. Prentice Award Lecture: Peripheral Prisms for Visual Field Expansion. A Translational Journey. Optom Vis Sci. 2020;97(10):833-46. (in Engl) doi: 10.1097/OPX.0000000000001590.
9. Ranindita S., Vivek, R., Nandhini, S.P. Peli prism fitting for homonymous hemianopia: Case series for fitting variations. Indian Journal of Ophthalmology. Case Reports. 2023;3(2):465-7. (in Engl) doi: 10.4103/ijo.IJO_1899_22.
10. Frassinetti F. [et al.] Audiovisual integration in patients with visual deficit. J Cogn Neurosci. 2005;17(9):1442-52. (in Engl) doi: 10.1162/0898929054985446.
11. Wallace M.T., Wilkinson, L.K., Stein, B.E. Representation and integration of multiple sensory inputs in primate superior colliculus. J Neurophysiol. 1996;76(2):1246-66. (in Engl) doi: 10.1152/jn.1996.76.2.1246.
12. Passamonti C., Bertini, C., Làdavas, E. Audio-visual stimulation improves oculomotor patterns in patients with hemianopia. Neuropsychologia. 2009;47(2):546-55. (in Engl) doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.10.008.
13. Lewald J. [et al.] Dissociation of auditory and visual straight ahead in hemianopia. Brain Res. 2009;1287:111-7. (in Engl) doi: 10.1016/j.brainres.2009.06.085.
14. Grasso, P.A., Làdavas, E., Bertini, C. Compensatory Recovery after Multisensory Stimulation in Hemianopic Patients: Behavioral and Neurophysiological Components. Front Syst Neurosci. 2016;10:45. (in Engl) doi: 10.3389/fnsys.2016.00045.
15. VR-trenazher dlya audiovizual'noy stimulyatsii pri gemianopsii «Neirovzor» (*Neurovisor VR simulator for audiovisual stimulation in hemianopia*). svidetel'stvo o gosudarstvennoy registratsii programmy dlya EVM № 2025619633 Ros. Federatsiya; zayavl. 2025 Apr 2; opubl. 2025 Apr 16. Byul. № 4. 1 p. (in Russ)
16. Sposob vyyavleniya kognitivnykh narusheniy u patsiyentov nevrologicheskogo profilya metodom videookulografii (*A method for detecting cognitive impairments in neurological patients by video oculography*). pat. №2843890 Ros. Federatsiya; zayavl. 2024 Dec 11; opubl. 2025 Jul 21. Byul. № 21. 8 p. (in Russ)
17. Misawa M. [et al.] Innovative vision rehabilitation method for hemianopsia: Comparing pre- and post audio-luminous biofeedback training for ocular motility improving visual functions and quality of life. Front Neurol. 2023;14:1151736. (in Engl) doi: 10.3389/fneur.2023.1151736.
18. Normann R.A. [et al.] A neural interface for a cortical vision prosthesis. Vision Res. 1999;39(15):2577-87. (in Engl) doi: 10.1016/s0042-6989(99)00040-1.
19. Pio-Lopez L., Poulkouras, R., Depannemaecker, D. Visual cortical prosthesis: an electrical perspective. J Med Eng Technol. 2021;45(5):394-407. (in Engl) doi: 10.1080/03091902.2021.1907468.
20. Meikle S.J., Wong, Y.T. Neurophysiological considerations for visual implants. Brain Struct Funct. 2022;227(4):1523-43. (in Engl) doi: 10.1007/s00429-021-02417-2.
21. Wang J. [et al.] Optogenetic activation of visual thalamus generates artificial visual percepts. Elife. 2023;12:e90431. (in Engl) doi: 10.7554/eLife.90431.
22. Lucchesi M., Maya-Vetencourt, J.F., Rusciano, D. Multisensory integration, brain plasticity and optogenetics in visual rehabilitation // Front Neurol. 2025;16:1590305. (in Engl) doi: 10.3389/fneur.2025.1590305.
23. Sakai D., Tomita, H., Maeda, A. Optogenetic Therapy for Visual Restoration. Int J Mol Sci. 2022;23(23):15041. (in Engl) doi: 10.3390/ijms232315041.
24. Rosenfeld J.V. [et al.] Tissue response to a chronically implantable wireless intracortical visual prosthesis (Gennaris array). J Neural Eng. 2020;17(4):046001. (in Engl) doi: 10.1088/1741-2552/ab9e1c.
25. Nadolskis L. [et al.] Aligning visual prosthetic development with implantee needs. Transl Vis Sci Technol. 2024;13(11):28. (in Engl) doi: 10.1167/tvst.13.11.28.
26. Saito H. [et al.] Absence of audio-aerotactile integration in speech perception among congenitally blind adults. J Acoust Soc Am. 2025;158(2):1052-9. (in Engl) doi: 10.1121/10.0038638.
27. Zhao Y. [et al.] Evaluation of the Efficacy of an Assistive Device for Blind People: A Prospective, Non-Randomized, Single Arm, and Open Label Clinical Trial. Curr Eye Res. 2025;50(8):865-9. (in Engl) doi: 10.1080/02713683.2025.2495212.
28. Udayakumar D. [et al.] Artificial intelligence-powered smart vision glasses for the visually impaired. Indian J Ophthalmol. 2025;73 Suppl 3:S492-S497. (in Engl) doi: 10.4103/IJO.IJO_1621_24.
29. Wang J.H. [et al.] Cell-penetrating peptide-grafted AAV2 capsids for improved retinal delivery via intravitreal injection. Mol Ther Methods Clin Dev. 2025;33(1):101426. (in Engl) doi: 10.1016/j.omtm.2025.101426.
30. Bakulin, I.S. [et al.] Transcranial direct current stimulation in post-stroke hemianopsia. Annals of clinical and experimental neurology. 2020;14(2):5–14. (in Russ) DOI: 10.25692/ACEN.2020.2.1.
31. Park A.S., Thompson, B. Non-invasive brain stimulation and vision rehabilitation: a clinical perspective. Clin Exp Optom. 2024;107(6):594-602. (in Engl) doi: 10.1080/08164622.2024.2349565.
32. Kutlubaev M.A., Anant, M. Approaches to the rehabilitation of patients with post-stroke hemianopia. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special Issues. 2025;125(8-2):20-5. (in Russ) doi: 10.17116/jnevro202512508220.

РЕЦЕНЗИЯ

Ш.Х. Ганцев

Рецензия на статью В.В. Крюковой, В.Л. Цепелевой, П.П. Терешковой
«СОДЕРЖАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ПОДТИПОВ Т-ХЕЛПЕРОВ В ПЕРВИЧНОМ ОЧАГЕ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА И РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ»

Цель рецензии – оценка статьи через призму новых знаний о лимфатической системе при раке.

Введение

Статья посвящена анализу субпопуляций Т-хелперов при колоректальном раке. Работа высоко актуальна, продуманы методология, комплексный подход к анализу опухоли и лимфоузлов, имеется репрезентативная клиническая выборка. Можно подчеркнуть детальную стратификацию клеток с помощью проточной цитометрии, что позволяет получить глубокие и достоверные данные о сложной динамике иммунного ответа.

С другой стороны, имеется внутреннее противоречие в данных: в тексте утверждается о снижении содержания Th2 в лимфоузлах, тогда как таблица 2 демонстрирует их достоверное увеличение, что ставит под сомнение достоверность всех выводов. Авторы делают смелые заявления о причинно-следственных связях и механизмах иммуносупрессии, хотя исследование носит сугубо описательный (корреляционный) характер. Также отсутствует четкое описание методологии отбора пациентов, корреляции с клиническими исходами и клинических характеристик опухолей, что ограничивает интерпретацию результатов.

Работа вносит вклад в понимание иммунологических аспектов критерия N системы TNM, который является стандартом для стадирования рака по степени вовлеченности лимфатической системы. Эти данные открывают перспективу для уточнённого биологического стадирования, что может стать основой для персонализированной иммунодиагностики и прогностической стратификации пациентов.

При этом в работе не уточнены аспекты выбора лимфоузлов для исследования, макро- и микроскопические различия взятых для исследования лимфоузлов, зависимость между уровнем блокировки лимфооттока и изменением количества различных типов лимфоцитов [1].

Новые знания о лимфатической системе. Публикация В.В. Крюковой и др. не учитывает мировой опыт изучения лимфоузлов при раке. Последние исследования показывают, что стандартное типирование лимфоузлов относительно анатомической области, при котором лимфоузлы рассматриваются, как однородные элементы иммунной системы человека, требует переосмысления. Появляется всё больше работ, показывающих функциональные различия лимфатических узлов.

В работе Wei J. и соавторов изучены опухоль-дренирующие лимфоузлы, которые необходимо дифференцировать от других уровней лимфооттока. Исследования показали, что в зависимости от микроокружения опухоли, Т-клетки этих лимфоузлов могут быть мишенью для иммунотерапии, что иллюстрирует несовершенность стандартизации лимфодиссекции [3].

Статья Esterházy D. и соавторов описывает анализ дренирующих кишечник лимфоузлов мышей. Эксперименты выделили две группы лимфоузлов: проксимальные лимфоузлы, вызывающие толерогенные (иммуносупрессивные) Т-клеточные реакции, и дистальные, вызывающие провоспалительные реакции [4].

Новейшие открытия показывают, что типов лимфоузлов может быть даже больше. Описываются 3 типа лимфоузлов на основе их функции: киллерные, супрессорные, транзиторные; а также вновь образованные в ответ на обструкцию существующих путей лимфооттока лимфоузлы [5].

Таким образом, изучение лимфоузлов необходимо выполнять с учётом их функционального значения. Различные типы лимфоузлов будут иметь различные иммунологические и морфологические характеристики, которые можно использовать для планирования терапии.

Стратегия при раке. Перечисленные выше работы показывают, что лечение рака подразумевает избирательный подход к лимфодиссекции в зависимости от их функционального типа. При этом последние данные показывают, что ограниченные варианты лимфодиссекции или её отсутствие не ухудшают прогноз при многих ситуациях. Учитывая системность онкологического процесса, при котором молекулярные и генетические признаки рака предшествуют формированию опухоли, локальное воздействие на рак в виде лимфодиссекции часто лишь усугубляет состояние пациентов, препятствуя воздействию на лимфоузлы

иммунотерапевтическими методами. В этом контексте объём операции должен определяться согласно принципам персонифицированной медицины. Подход «один объём операции на всех» не соответствует принципам персонифицированной медицины и последним данным о значении лимфатической системы для организма и ответа на онкологический процесс, являясь, скорее, симптоматической процедурой, чем лечебной в патогенетическом смысле [6].

Заключение

Статья отличается научной ценностью, сочетает иммунологический, морфологический и клинический подходы к изучению колоректального рака. Авторы корректно применили метод проточной цитометрии и сделали логичные выводы, отражающие особенности иммунного ремоделирования опухоли и регионарных лимфоузлов на III стадии рака толстой кишки.

При этом авторы не использовали уже имеющийся опыт мировых исследований, связанный с оценкой функционального статуса лимфоузлов и их типированием, что открывает возможности для дальнейших исследований с учётом последних достижений науки.

Сведения об авторе рецензии:

Ганцев Шамиль Ханяфиевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии и клинической морфологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: shamil.gantsev@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крюкова, В.В. Содержание различных подтипов Т-хелперов в первичном очаге опухолевого роста и регионарных лимфатических узлах при колоректальном раке / В.В. Крюкова, В.Л. Цепелев, П.П. Терешков // Медицинский вестник Башкортостана. – 2025. – Т. 20, № 4. – С. 9–13.
2. Клинические рекомендации «Рак ободочной кишки и ректосигмоидного перехода» / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2025. – 118 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/396_4 (дата обращения: 09.11.2025).
3. Wei, J. Immune microenvironment of tumor-draining lymph nodes: insights for immunotherapy / J. Wei, D. Li, H. Long, M. Han // Front Immunol. – 2025. – Apr 11;16:1562797. – doi: 10.3389/fimmu.2025.1562797. – PMID: 40292299; PMCID: PMC12021902.
4. Esterházy, D. Compartmentalized gut lymph node drainage dictates adaptive immune responses / D. Esterházy, MCC. Canesso, L. Mesin, [и др.] // Nature. – 2019. – May;569(7754):126-130. – doi: 10.1038/s41586-019-1125-3. Epub 2019 Apr 15. – PMID: 30988509; PMCID: PMC6587593.
5. Способ определения функционального типа надключичных, подключичных и подмышечных лимфатических узлов при раке молочной железы / Пат. 2835737 Рос. Федерация; заявл. 22.07.2024; опубл. 03.03.2025. Бюл. № 7. – 17 с.
6. Ганцев, Ш.Х. Развитие онкологической службы Российской Федерации: итоги XIII съезда онкологов России и перспективы / Ш.Х. Ганцев // Практическая онкология. – 2025. – Т. 26, № 3. – С. 320–325. – doi: 10.31917/2603320.

REFERENCES

1. Kryukova, V.V., Tsepelov, V.L., Tereshkov, P.P. The Content of Various Subtypes of T-helpers in the Primary Focus of Tumor Growth and Regional Lymph Nodes in Colorectal Cancer. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2025;20(4):9-13.
2. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. "Colon and rectosigmoid junction cancer". 2025. 118 p. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/396_4 (Accessed 2025 Nov 09).
3. Wei, J., Li, D., Long, H., Han, M. Immune microenvironment of tumor-draining lymph nodes: insights for immunotherapy. Front Immunol. 2025 Apr 11;16:1562797. doi: 10.3389/fimmu.2025.1562797. PMID: 40292299; PMCID: PMC12021902.
4. Esterházy, D., Canesso, MCC, Mesin, L, Muller, P.A., de Castro TBR, Lockhart, A., ElJalby, M., Faria, AMC, Mucida, D. Compartmentalized gut lymph node drainage dictates adaptive immune responses. Nature. 2019 May;569(7754):126-130. doi: 10.1038/s41586-019-1125-3. Epub 2019 Apr 15. PMID: 30988509; PMCID: PMC6587593.
5. Gantsev, S.H., Kzyrgalin, SHR, Schekin, V.S., et al. Method for determining the functional type of supraclavicular, subclavian and axillary lymph nodes in breast cancer. Russian Federation patent RU 2835737 C1. 2025 Mar 3.
6. Gantsev, S.H. Development of oncological service of the Russian Federation: results of the XIII Congress of Oncologists of Russia and prospects. Practical oncology. 2025;26(3):320-325. DOI: 10.31917/2603320.

ЮБИЛЕЙ

ФЕЛИКС ХУСАИНОВИЧ КАМИЛОВ (К 85-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

7 ноября 2025 года свой 85-летний юбилей отметил известный отечественный биохимик, доктор медицинских наук, профессор кафедры биологической химии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России Камилов Феликс Хусаинович.

Феликс Хусаинович Камилов родился 7 ноября 1940 года в городе Ташкенте Узбекской ССР в семье служащих. В 1958 году поступил на лечебный факультет Челябинского медицинского института, который окончил в 1964 году. Как активного студента, занимавшегося научной работой, общественной деятельностью, спортом, ему было предложено обучение в аспирантуре при кафедре биологической химии. По окончании аспирантуры в 1967 году успешно защитил кандидатскую диссертацию в диссертационном совете при Челябинском государственном медицинском институте на тему «Исследование белково-анаболического и антикатаболического действия пиримидиновых производных и синтетических стероидов». С 1967 года работал ассистентом кафедры биохимии Челябинского мединститута, а с 1971 года – доцентом той же кафедры. В 1975 году защитил докторскую диссертацию в диссертационном совете при Омском государственном медицинском институте на тему «Исследование обмена белков и нуклеиновых кислот при экспериментальных термических ожогах».

В 1977 году прошел по конкурсу на должность заведующего кафедрой биологической и органической химии Башкирского государственного медицинского института имени XV-летия ВЛКСМ. С января 1978 года приступил к работе заведующего кафедрой и являлся им по сентябрь 2016 года. Курс лекций по биологической химии, читаемый Ф.Х. Камиловым, отличается высоким научно-методическим уровнем, глубиной и четкостью изложения, включает новейшие данные биологии и медицины, пользуется заслуженным успехом у студентов. В 1979 году Ф.Х. Камилову было присвоено ученое звание профессора. С 2016 года по настоящее время – профессор кафедры биологической химии БГМУ. Им опубликовано более 85 руководств и учебно-методических пособий по биохимии.

В 1982–1983 годы работал деканом лечебного факультета Башкирского государственного медицинского института имени XV-летия ВЛКСМ, в 1983-1988 годы – проректором по научной и лечебной работе БГМИ.

В феврале 1988 года был избран коллективом института ректором Башкирского государственного медицинского института имени XV-летия ВЛКСМ, и являлся им до 1994 года. За время работы в должности ректора и проректора БГМИ стал инициатором и организатором интегрирования и взаимодействия научно-исследовательских работ, проводимых в институте, с ведущими научными и учебными центрами страны; проведения в Уфе союзных, российских и региональных научных, научно-практических, методических съездов, конференций и симпозиумов. Проводил целенаправленную работу по подготовке кадров высшей квалификации – докторов и кандидатов наук; внедрению научных разработок в практику. С 1989 по 1994 год сотрудниками института защищено 36 докторских и более 140 кандидатских диссертаций, открыты 3 совета по защите диссертаций по 8 специальностям. В 1989 году институт аттестован Госкомитетом РФ по высшему образованию. В 1992 году открыт факультет высшего сестринского образования. За 1988–1990 годы в результате коренной перестройки работы по всем направлениям деятельности БГМИ был аттестован и в 1995 году получил статус университета.

Ф.Х. Камилов – известный в Республике Башкортостан и Российской Федерации биохимик. Научное направление работы Феликса Хусаиновича: клиническая биохимия (патохимия геморрагической лихорадки с почечным синдромом, патохимия тромбогеморрагических состояний, метаболические болезни костной системы) и экологическая биохимия (метаболические основы действия диоксиноподобных соединений, феноксигербицидов, хлорированных производных углеводородов, компонентов химического производства). Им были разработаны методы лечения ожоговой болезни у детей. Он экспериментально изучил закономерности развития

метаболических и гормональных нарушений при действии стойких органических загрязнителей, выявил многоуровневые механизмы их токсического влияния на организм человека и животных.

Под его руководством выполнены 98 кандидатских и 20 докторских диссертаций, создана научная школа по медицинской биохимии. Его ученики заведуют кафедрами в Уфе, Челябинске, Самаре, работают в медицинских организациях и практической медицине. Им опубликовано более 900 работ, среди которых 26 монографии. Ф.Х. Камилов является автором 50 патентов и соавтором нового лекарственного вещества – оксиметилурацила.

В 1990 году под его руководством был организован при БГМИ специализированный диссертационный совет по биохимии, фармакологии, внутренним болезням и педиатрии.

Ф.Х. Камилов участвовал в организации Академии наук Республики Башкортостан. В 1991 году Ф.Х. Камилов был удостоен звания члена-корреспондента Академии наук Республики Башкортостан и заслуженного деятеля науки Башкирской ССР. С 1998 года Феликс Хусаинович является членом-корреспондентом Российской академии естественных наук, с 2001 года – действительным членом Российской экологической академии. В 2004 году удостоен звания «Заслуженный деятель науки РФ».

С 2016 года по настоящее время – профессор кафедры биологической химии БГМУ.

Общественная деятельность Феликса Хусаиновича: с 1996 года – председатель Башкирского отделения Российского общества биохимиков и молекулярных биологов, с 1998 года – председатель общественной организации «Объединение биохимиков Урала, Западной Сибири и Поволжья», член проблемной комиссии Научного совета «Промышленная экология» Российской академии наук, зам. главного редактора журнала «Медицинский вестник Башкортостана».

Феликс Хусаинович награжден юбилейной медалью «За доблестный труд», юбилейной медалью «425-воссоединения Башкирии с Россией», «Ветеран труда», Почетной грамотой Республиканского комитета профсоюза работников здравоохранения, Почетной грамотой Академии наук Республики Башкортостан.

Многогранный талант, высокий профессионализм, исключительная работоспособность, доброжелательность снискали Ф.Х. Камилову большой и заслуженный авторитет в БГМУ и среди научной общественности республики и страны.

Коллектив Башкирского государственного медицинского университета, многочисленные ученики и коллеги сердечно поздравляют Феликса Хусаиновича с юбилеем, желают ему крепкого здоровья и новых творческих успехов.

Коллектив Башкирского государственного медицинского университета
Коллектив кафедры биологической химии БГМУ
Редакция газеты «Медик»
Редколлегия и коллектив редакции
научно-практического журнала «Медицинский вестник Башкортостана»

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»

«Медицинский вестник Башкортостана» – регулярное рецензируемое научно-практическое медицинское издание, в котором публикуются оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, лекции, дискуссии, нормативные документы. Тематика всех указанных разделов отражает медицинскую специфику.

Редакция будет руководствоваться положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», так называемым Ванкуверским стилем. В связи с этим к печати будут приниматься статьи, оформленные в соответствии только с этими требованиями.

В редакцию должен быть направлен пакет следующих документов:

1. Официальное направление от учреждения
2. Статья
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 29.12.2025 г.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 $^{1}/_{8}$. Усл.-печ. л. 16,62. Тираж 500 экз. Заказ № 99.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России