

ISSN 2413-4864

---

---

# Acta medica Eurasica

Медицинский вестник Евразии

---

---

№ 1 2024

*Научный журнал*

Основан в июле 2015 г.

Учредитель:  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

*Главный редактор*

**Диомидова Валентина Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

*Заместитель главного редактора*

**Голубцова Наталья Николаевна**, доктор биологических наук, профессор (Россия, Чебоксары)

*Члены редакционной коллегии*

**Алексеева Ольга Поликарповна**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Нижний Новгород)

**Атдуев Вагиф Ахмедович**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Нижний Новгород)

**Балькова Лариса Александровна**, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Саранск)

**Волков Владимир Егорович**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Гилязева Виктория Викторовна**, доктор медицинских наук (Россия, Чебоксары)

**Голенков Андрей Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Гунин Андрей Германович**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Денисова Тамара Геннадьевна**, доктор медицинских наук (Россия, Чебоксары)

**Долгов Игорь Юрьевич**, доктор медицинских наук (Россия, Чебоксары)

**Енкоян Константин Борисович**, доктор биологических наук, профессор (Армения, Ереван)

**Иванова Ирина Евгеньевна**, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

**Карзакова Луиза Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Козлов Вадим Авенирович**, доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

**Лазебник Леонид Борисович**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

**Мартынов Анатолий Иванович**, действительный член (академик) РАН, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

**Московский Александр Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Мухамеджанова Любовь Рустановна**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Казань)

**Николаев Николай Станиславович**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Павлова Светлана Ивановна**, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

**Паштаев Николай Петрович**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Пыков Михаил Иванович**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

**Родионов Владимир Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Сенча Александр Николаевич**, доктор медицинских наук (Россия, Москва)

**Сергеев Валерий Николаевич**, доктор медицинских наук (Россия, Москва)

**Стручко Глеб Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Тарасова Лариса Владимировна**, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Сургут)

**Трухан Дмитрий Иванович**, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Омск)

**Тухбатуллин Мунир Габдулфатович**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Казань)

**Фазылов Акрам Акмалович**, доктор медицинских наук, профессор (Узбекистан, Ташкент)

**Фанарджян Рубен Викторович**, доктор медицинских наук, профессор (Армения, Ереван)

*Ответственный секретарь*

**Н.И. Завгородняя**

*Адрес редакции:* 428015, Чебоксары, Московский пр., 15,  
тел. (8352) 45-20-96, 58-33-63 (доб. 2030)  
e-mail: vestnik210@mail.ru  
<http://acta-medica-eurasica.ru>

### АНАЛИЗ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ РАКА ЖЕЛУДКА

**Ключевые слова:** рак, желудок, морфологические типы, стадии заболевания, локализация опухолевого процесса, возраст пациентов.

Злокачественные новообразования занимают первые места в структуре заболеваемости и смертности населения мира. Рак желудка входит в пятерку наиболее распространенных видов рака в России по заболеваемости и в тройку – по смертности от злокачественных новообразований.

**Цель исследования** – изучение морфологических типов рака желудка в зависимости от стадии, локализации опухолевого процесса по отделам желудка и возраста пациента.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных 412 пациентов с раком желудка за 2022–2023 гг., обследованных на базе АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии, среди которых было 256 (62,1%) мужчин и 156 (37,9%) женщин. Средний возраст пациентов составил 65,6±12 лет. Все случаи имеют морфологическую верификацию.

**Результаты исследования.** Были установлены наиболее часто диагностируемые морфологические типы рака желудка: аденокарцинома без дополнительного уточнения (57,3%), перстневидноклеточный рак (17,2%), реже – гастроинтестинальная стромальная опухоль (6,7%) плоскоклеточный неороговевающий рак (4,1%). Остальные типы опухолей при раке желудка верифицированы реже (0,2–3,0%). Установлено, что наиболее часто встречающиеся морфологические типы рака желудка выявлены в большинстве случаев у лиц пожилого возраста (старше 60 лет) и лиц мужского пола. В зависимости от локализации опухоли по отделам желудка верифицировано: при поражении тела желудка – практически все типы рака желудка (то же и при поражении антрального отдела), в кардиальном отделе желудка не обнаружены такие типы, как тубулярный, микропапиллярный, нейроэндокринный, скirrosный и смешанный. При субтотальном и тотальном поражении всех отделов желудка морфологические типы рака желудка соответствовали в большинстве случаев аденокарциноме без дополнительного уточнения и перстневидно-клеточному раку. Такой морфологический тип рака желудка, как аденокарцинома без дополнительного уточнения, составивший основную часть всех типов злокачественных опухолей желудка, преимущественно (у 52,1%) выявлен на III, IV стадиях болезни и только у 16,9% больных – на ранней I стадии болезни. Среди других морфологических типов рака желудка, установленных на поздних стадиях опухолевого процесса, были перстневидноклеточный, плоскоклеточный неороговевающий и недифференцированный.

**Выводы.** Анализ морфологических типов рака желудка показал преобладание аденокарцином и перстневидноклеточного рака, выявленных чаще на поздних стадиях опухолевого процесса. Установлена преимущественная локализация различных морфологических типов рака желудка с поражением тела. Наиболее распространенные морфологические типы рака желудка установлены у лиц пожилого возраста, чаще у мужчин.

**Введение.** Злокачественные новообразования являются одними из основных причин смерти от всех заболеваний среди населения нашей страны [5], и занимают первые позиции в структуре заболеваемости и смертности в мире [11–13, 18, 21].

Рак желудка (РЖ) расположился на пятом месте по частоте встречаемости злокачественных новообразований в мире в 2020 г., насчитывая более 1 млн новых случаев, и на 3-е место по частоте смертей от злокачественных новообразований в мире в 2020 г., насчитывая более 700 тыс. в год [15–17, 19–21].

На территории Российской Федерации распространенность РЖ в последнее десятилетие занимает стабильное положение, в 2022 г. она составляла 90,5 на 100 тыс. населения [6]. По статистическим данным, в 2022 г. остаются высокими показатели первичной заболеваемости РЖ и смертности от него среди населения нашей страны [5, 9]. На территории России в 2022 г. 26 947 человек было поставлено на диспансерный учет с диагнозом РЖ, из которых у 57,5% заболевание было запущенной формы, 41,9% скончались в течение года, причем и в зарубежных странах наблюдается похожая картина [12, 13, 17, 18].

Имеются публикации, авторами которых установлено, что риск развития рака возрастает с увеличением возраста человека и среди лиц старше 60 лет регистрируется большее количество больных РЖ [5, 6, 15–17, 20]. В то же время не нашлось публикаций, в которых были бы описаны результаты исследования морфологических типов рака желудка в зависимости от локализации опухолевого процесса по отделам желудка и возраста пациента. Это подтверждает необходимость исследования в данном направлении.

**Цель** – изучение морфологических типов рака желудка в зависимости от стадии, локализации опухолевого процесса по отделам желудка и возраста пациента.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов исследования 412 пациентов с РЖ за 2022–2023 гг., обследованных на базе АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии.

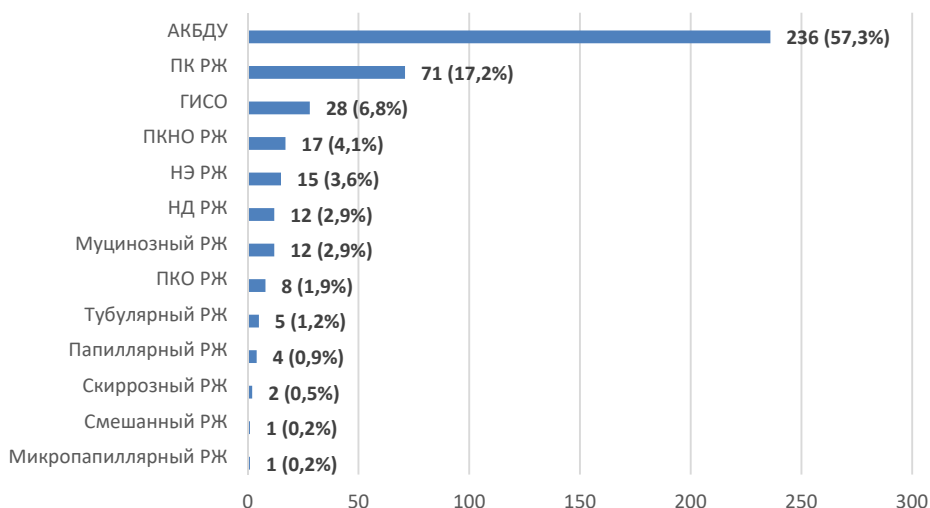
Возраст включенных в исследование пациентов был от 19 до 90 лет (средний возраст  $65,6 \pm 12$  лет). Преимущественную долю среди больных РЖ составили мужчины – 256 (62,1%) человек, женщин было 156 (37,9%).

Во всех случаях результаты морфологических исследований у пациентов с РЖ сопоставлены с данными диагностических исследований (эндоскопического и ультразвукового исследований, компьютерной и магнитно-резонансной томографии).

Изучение морфологических типов РЖ произведено в соответствии с Клиническими рекомендациями «Рак желудка» по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем взрослых (2020 г.), которые были рекомендованы Общероссийским национальным союзом «Ассоциация онкологов России» и Общероссийской общественной организацией «Российское общество клинической онкологии» [7].

Полученные результаты обрабатывались с помощью стандартных методов статистического анализа с применением Microsoft Excel 2019. При  $p \leq 0,05$  значения считались статистически значимыми.

**Результаты исследования.** Результаты морфологического анализа тканей опухолей показали, что встречаются достаточно разнообразные типы рака. При этом в большинстве случаев была установлена аденокарцинома без дополнительного уточнения (АКБДУ) (236 человек, или 57,3%). В 17% случаев был дифференцирован перстневидноклеточный (ПК) РЖ, в 6,7% – гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО); в 4,1% – плоскоклеточный неороговевающий (ПКНО) РЖ; в 3,6% – нейроэндокринный (НЭ) РЖ ( $p < 0,001$ ). Остальные типы опухолей были зафиксированы редко – от 0,2% до 2% случаев (рис. 1).



Анализ распространенности морфологических типов рака желудка

**Анализ морфологических типов РЖ в зависимости от пола пациента.** Установлено, что некоторые из наиболее часто встречаемых морфологических типов РЖ выявляются в большинстве случаев у лиц мужского пола, гораздо реже – у женщин (АКБДУ – в 2,26 раза, муцинозный РЖ – в 3 раза чаще у мужчин, чем у женщин).

В то же время морфологический тип ПКО РЖ был верифицирован только у лиц мужского пола. А такие морфологические типы, как ПК РЖ, ГИСО и НЭ РЖ, в большинстве случаев поражали лиц женского пола, так как в структуре РЖ данные морфологические типы были соответственно в 1,2, 2,1 и 2 раза чаще выявлены у женщин, чем у мужчин (табл. 1).

Таблица 1

Анализ морфологических типов РЖ в зависимости от пола пациента

| Морфологический тип РЖ | Пол пациента |      |         |      |
|------------------------|--------------|------|---------|------|
|                        | мужской      |      | женский |      |
|                        | абс.         | %    | абс.    | %    |
| АКБДУ                  | 163          | 69,4 | 73      | 30,6 |
| ПК                     | 32           | 45,1 | 39      | 54,9 |
| ГИСО                   | 9            | 32,1 | 19      | 67,9 |
| ПКНО                   | 13           | 76,5 | 4       | 23,5 |
| НЭ                     | 5            | 33,3 | 10      | 66,7 |
| Муцинозный             | 9            | 75   | 3       | 25   |
| НД                     | 8            | 66,7 | 4       | 33,3 |
| ПКО                    | 8            | 100  | 0       | 0    |
| Тубулярный             | 4            | 80   | 1       | 20   |
| Папиллярный            | 2            | 50   | 2       | 50   |
| Скиррозный             | 1            | 50   | 1       | 50   |
| Микропапиллярный       | 1            | 100  | 0       | 0    |
| Смешанный              | 1            | 100  | 0       | 0    |
| Всего                  | 256          | 62,1 | 156     | 37,9 |

**Анализ морфологических типов РЖ в зависимости от возрастных категорий пациентов.** Установлено, что морфологические типы АКБДУ, ПК РЖ, НЭ, ГИСО и НД РЖ зарегистрированы во всех возрастных группах больных

с РЖ. Однако наибольшее поражение желудка данными морфологическими типами было зарегистрировано в возрастной группе пациентов 61–70 лет (у 134 (32,5%) человек), несколько меньше – у лиц 81–90 лет (у 108 (26,2%) человек) и 51–60 лет (у 79 (19,2%) человек).

АКБДУ, установленная как наиболее частый морфологический тип РЖ (у 236 (57,3% человек), преимущественно была зарегистрирована у пожилых больных – в возрастных группах 71–80 лет (у 73 (70,9%) человек), 61–70 лет (у 75 (56%) человек), 51–60 лет (у 39 (49,4%) человек). Второй по частоте встречаемости морфологический тип был ПК (у 71 (17,2%) человек), чаще встречается у пациентов трудоспособного возраста – в возрастных категориях 61–70 и 51–60 лет (табл. 2).

Таблица 2

Анализ морфологических типов РЖ по возрастным группам

| Морфологический тип РЖ | Возрастные группы |       |       |       |       |       |       |       |
|------------------------|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                        | < 20 лет          | 21–30 | 31–40 | 41–50 | 51–60 | 61–70 | 71–80 | 81–90 |
| АКБДУ                  |                   |       | 6     | 10    | 39    | 75    | 73    | 33    |
| ПК                     |                   |       | 4     | 10    | 16    | 19    | 14    | 8     |
| Муцинозный             |                   |       |       |       | 2     | 5     | 5     |       |
| Смешанный              |                   |       |       |       |       | 1     |       |       |
| Тубулярный             |                   |       |       |       | 2     | 3     |       |       |
| Папиллярный            |                   |       |       |       | 2     |       | 2     |       |
| Микропапиллярный       |                   |       |       |       |       | 1     |       |       |
| ПКНО                   |                   |       |       |       | 4     | 8     | 4     | 1     |
| ПКО                    |                   |       |       |       | 2     | 4     | 1     | 1     |
| ГИСО                   |                   |       | 3     | 5     | 4     | 10    | 5     | 1     |
| НЭ                     | 1                 |       | 1     | 2     | 3     | 5     | 3     |       |
| Скиррозный             |                   |       |       |       | 2     |       |       |       |
| НД                     |                   |       | 3     | 1     | 3     | 3     | 1     | 1     |
| Всего                  | 1                 | 0     | 17    | 28    | 79    | 134   | 108   | 45    |

У лиц активного трудоспособного репродуктивного возраста в подавляющем большинстве случаев установлен морфологический тип РЖ, соответствующий АКБДУ (71,4%) и ПК (58,8%). Среди молодых пациентов (от 19 до 30 лет) за время наблюдения только у одного установлен РЖ, морфологический тип при этом соответствовал НЭ.

**Анализ морфологических типов РЖ в зависимости от локализации опухоли по отделам желудка.** Тотальное поражение раковым процессом всех отделов желудка установлено такими морфологическими типами РЖ, как АКБДУ, ПК, ГИСО и НД (табл. 3). Субтотальное поражение РЖ (34 случая – 8,5%) чаще характеризовалось такими морфологическими типами опухоли, как АКБДУ (у 18 (52,9%) человек), ПК (у 9 (26,5%) человек), ПКНО (у 3 (8,9%) человек).

Преимущественное поражение тела желудка (181 случай – 43,9%) установлено такими морфотипами РЖ, как АКБДУ (у 98 (54,1%) человек), ПК (у 35 (19,3%) человек), ГИСО (у 19 (8,7%) человек).

Поражение только антрального отдела желудка (у 110 (26,7%) человек) отмечалось таким морфологическим типом РЖ, как АКБДУ (у 72 (65,5%) человек), далее – ПК (у 18 (10,5%) человек).

При поражении кардиального отдела желудка (у 72 (17,5%) человек) чаще из морфологических типов опухоли встречались АКБДУ (у 40 (55,5%) человек), реже – ПК 8 (11,1%) и ПКНО 9 (11,1%) человек.

Таблица 3

## Характеристика морфологических типов РЖ по локализации в отделах желудка

| Морфологический тип РЖ | Локализация |     |      |        |            |             |
|------------------------|-------------|-----|------|--------|------------|-------------|
|                        | кардия      | дно | тело | анtrum | привратник | субтотально |
| АКБДУ                  | 40          | 1   | 98   | 72     | 7          | 18          |
| ПК                     | 8           |     | 34   | 18     | 1          | 9           |
| Муцинозный             | 5           | 1   | 2    | 4      |            |             |
| Смешанный              |             |     | 1    |        |            |             |
| Тубулярный             |             |     | 1    | 4      |            |             |
| Папиллярный            | 2           |     | 1    | 1      |            |             |
| МП                     |             |     | 1    |        |            |             |
| ПКНО                   | 9           |     | 3    | 2      | 1          | 3           |
| ПКО                    | 5           |     | 2    |        |            | 1           |
| ГИСО                   | 2           | 1   | 15   | 5      |            | 1           |
| НЭ                     |             |     | 11   | 2      | 1          | 1           |
| Скirrosный             |             |     | 1    |        |            |             |
| НД                     | 2           |     | 5    | 2      | 2          | 1           |
| Всего                  | 72          | 3   | 181  | 110    | 12         | 34          |

Поражение остальных отделов встречалось не так часто. Смешанный РЖ, как крайне редко установленный морфологический тип, характеризовался локализацией опухолевого процесса в теле органа (у 1 (0,5%) человека).

**Анализ морфологических типов РЖ в зависимости от локализации опухоли по стадиям опухолевого процесса.** Оценка морфологических типов РЖ по стадиям опухолевого процесса позволила установить, что преимущественная диагностика РЖ, к сожалению, была на поздних стадиях (III, IV клинические стадии), доля которых в 1,2 раза превышала установленные ранние стадии опухолевого процесса, в основном у мужчин – 152 (68,5%).

Такой морфологический тип РЖ, как АКБДУ, составивший основную часть всех типов злокачественных опухолей желудка, выявлен преимущественно (у 52,1%) на III, IV стадиях болезни и только у 16,9% больных – на ранней стадии РЖ.

Среди других морфологических типов РЖ, установленных на поздних стадиях опухолевого процесса, были ПК, ПКНО, НД типы РЖ. На ранних стадиях опухолевого процесса чаще выявлены такие морфологические типы РЖ: ГИСО – у 23 (12,1%) человек, НЭ – у 12 (6,3%) человек (табл. 4).

Таблица 4

## Характеристика морфологических типов РЖ по стадиям опухолевого процесса

| Морфологический тип РЖ | Стадия |      |      |     |
|------------------------|--------|------|------|-----|
|                        | I      | II   | III  | IV  |
| АКБДУ                  | 40     | 73   | 56   | 67  |
| ПК                     | 4      | 23   | 17   | 27  |
| Муцинозный             | 1      | 5    | 1    | 5   |
| Смешанный              |        |      | 1    |     |
| Тубулярный             | 2      | 1    |      | 2   |
| Папиллярный            | 1      |      | 1    | 2   |
| МП                     |        | 1    |      |     |
| ПКНО                   | 1      |      | 9    | 7   |
| ПКО                    |        | 1    | 5    | 2   |
| ГИСО                   | 14     | 9    | 3    | 2   |
| НЭ                     | 11     | 1    | 1    | 2   |
| Скirrosный             |        |      | 1    | 1   |
| НД                     |        | 2    | 3    | 7   |
| Всего                  |        |      |      |     |
| абс.                   | 74     | 116  | 98   | 124 |
| %                      | 18     | 28,2 | 23,8 | 30  |

**Обсуждение результатов.** Полученные результаты исследования по оценке морфологических типов рака желудка в зависимости от стадии опухолевого процесса, расположения опухоли по отделам желудка, возраста пациента сопоставлены с аналогичными данными из разных публикаций. Отмечено, что заболеваемость раком желудка сохраняется высокой и выявляется в большинстве случаев лишь на поздних стадиях процесса [1, 2, 19, 20]. M. Arnold et al. в исследовании по прогнозируемым тенденциям заболеваемости раком желудка до 2035 г. предполагают снижение данного недуга в развивающихся странах мира, отмечая, что в настоящее время из более миллиона новых случаев РЖ 71% приходится на людей старше 60 лет [12]. В публикациях исследователей подчеркивается, что в целом среди населения России заболеваемость РЖ в основном приходится на пожилую возрастную категорию [1, 4, 5, 8], о чем свидетельствуют и результаты настоящего исследования.

Поражение желудка различными морфологическими типами рака нами зафиксировано в мужской популяции. По общероссийским и мировым данным, среди больных РЖ также преобладают лица мужского пола [3, 8, 16]. Установленные результатами исследования морфологические типы РЖ среди пациентов зафиксированы в основном на поздних стадиях с преимущественным расположением в теле желудка, что не противоречит опубликованным данным [4, 10, 14].

Актуальность и практическая значимость исследования способствуют продолжению исследования в данном направлении.

**Выводы.** Результаты анализа по изучению морфологических типов рака желудка, проведенного в соответствии с Клиническими рекомендациями «Рак желудка» (2020 г.), позволили установить у значительной части больных раком желудка преобладание аденокарцином без дополнительного уточнения и перстневидно-клеточного рака желудка. Установлено также, что наиболее распространенные морфологические типы РЖ диагностированы лишь на поздних стадиях (53,9%) опухолевого процесса. Поражение тела желудка (43,9%) различными морфологическими типами опухоли превалировало по сравнению с локализацией опухоли в других отделах желудка.

Заболеваемость раком желудка выявлена преимущественно у лиц пожилого возраста, чаще у мужчин. Статистической зависимости морфологических типов РЖ от возрастных категорий мужчин и женщин не установлено.

#### Литература

1. Диомидова В.Н. Визуальная характеристика неизмененного и оперированного желудка при ультразвуковом исследовании // Медицинская визуализация. 2015. № 4. С. 46–55.
2. Диомидова В.Н. Ультразвуковая ангиография и оценка опухолевой инвазии сосудов при раке желудка // Вестник Чувашского университета. 2007. № 2. С. 72–78.
3. Диомидова В.Н. Ультрасонография в диагностике опухолей желудка: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 1999. 22 с.
4. Диомидова В.Н., Дмитриева А.Н. Частота и характер поражения желудка в структуре гастроинтестинальных стромальных опухолей // Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 4. С. 69–74. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-4-69-74.
5. Здравоохранение в России 2023: стат. сб. М., Росстат, 2023. 181 с.
6. Злокачественные новообразования в России в 2021 году. Заболеваемость и смертность / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022. 252 с.
7. Клинические рекомендации «Рак желудка» / Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России» и Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». М., 2020. 95 с.



8. Комплексная клинико-лучевая диагностика заболеваний, функциональных нарушений, пороков развития и опухолевых поражений пищевода, желудка и пилородуоденальной зоны / Р.Ф. Акберов, К.Ш. Зыятдинов, М.К. Михайлов и др. Набережные Челны: Кам. гос. инж.-экон. акад., 2010. 413 с.
9. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2023. 239 с.
10. Шаназаров Н.А., Машкин А.М., Сагандыков Ж.К., Мидленко А.А. Рак желудка. Эпидемиологические особенности на современном этапе [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=13863> (дата обращения: 29.01.2024).
11. Areia M., Dinis-Ribeiro M., Rocha Goncalves F. Costutility analysis of endoscopic surveillance of patients with gastric premalignant conditions. *Helicobacter*, 2014, vol. 19, pp. 425–436.
12. Arnold M., Park J.Y., Camargo M.C. et al. Is gastric cancer becoming a rare disease? A global assessment of predicted incidence trends to 2035. *Gut*, 2020, vol. 69, pp. 823–829. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320234.
13. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018, vol. 68(6), pp. 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
14. Cavalcanti E., De Michele F., Lantone G. et al. Mucin phenotype of differentiated early gastric cancer: an immunohistochemistry study supporting therapeutic decision making. *Cancer Manag Res*, 2019, vol. 17(11), pp. 5047–5054. DOI: 10.2147/cmar.s193994.
15. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA oncology*, 2017, vol. 3(4), pp. 524–548. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5688.
16. Heer E.V., Harper A.S., Sung H. et al. Emerging cancer incidence trends in Canada: the growing burden of young adult cancers. *Cancer*, 2020, vol. 126, pp. 4553–4562. DOI: 10.1002/cncr.33050.
17. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. 2018. *CA: Cancer Journal for Clinicians*, 2018, vol. 68(1), pp. 7–30. DOI: 10.3322/caac.21442.
18. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, vol. 71(3), pp. 209–249. DOI.org/10.3322/caac.21660.
19. Toporcov T.N., Filho V.W. Epidemiological science and cancer control. *Clinics*, 2018, vol. 73(Suppl1), e627s. DOI: 10.6061/clinics/2018/e627s.
20. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.*, 2015, vol. 65(2), pp. 87–108. DOI: 10.3322/caac.21262.
21. Wu J.T., Zhou J., Naidoo N. et al. Determining the cost-effectiveness of endoscopic surveillance for gastric cancer in patients with precancerous lesions. *Asia Pac J ClinOncol.*, 2016, vol. 12, pp. 359–368.

---

**ДИОМИДОВА ВАЛЕНТИНА НИКОЛАЕВНА** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет; заведующая отделением ультразвуковой диагностики, Городская клиническая больница № 1, Россия, Чебоксары (diomidovavn@gambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>).

**ЕФИМОВА ОКСАНА АЛЕКСЕЕВНА** – врач-рентгенолог, Республиканский клинический онкологический диспансер; старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (oksanalekseevna.e@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0624-4992>).

---

Valentina N. DIOMIDOVA, Oksana A. EFIMOVA

#### ANALYSIS OF MORPHOLOGICAL GASTRIC CANCER TYPES

**Key words:** cancer, stomach, morphological types, disease stages, localization of the tumor process, age of patients.

Malignant neoplasms occupy the leading places in the structure of morbidity and mortality of the world's population. Stomach cancer is one of the five most common cancer types in Russia in terms of morbidity and is among the top three in terms of mortality from malignant neoplasms.

**The aim of the study** is to study the morphological gastric cancer types depending on the stage, localization of the tumor process in the stomach and the age of the patient.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of data on 412 stomach cancer patients for 2022–2023, examined on the basis of the AI "Republican Clinical Oncology Dispensary" under the Health Ministry of Chuvashia, among whom there were 256 (62.1%) men and 156 (37.9%) women, was carried out. The average age of the patients was 65.6±12 years. All cases have morphological verification.

**Research results.** The most frequently diagnosed morphological types of gastric cancer were identified: adenocarcinoma not otherwise specified (57.3%), colloid cancer (17.2%), less often – gastrointestinal stromal tumor (6.7%) squamous cell non-keratinizing carcinoma (4.1%). The remaining tumor types in gastric cancer were verified less frequently (0.2–3.0%). It was found that the most common morphological types of gastric cancer were detected in most cases in the elderly (over 60 years old) and males. Depending on the tumor localization in the stomach departments, it was verified: if the body of the stomach is affected, almost all types of stomach cancer are observed (the same with affection to the antrum), such types as tubular, micropapillary, neuroendocrine, scyrrhous and mixed were not found in the cardiac department of the stomach. In subtotal and total affection of all stomach parts, the morphological types of gastric cancer corresponded in most cases to not otherwise specified adenocarcinoma and colloid carcinoma. Such morphological type of gastric cancer as not otherwise specified adenocarcinoma which made up the bulk of all types of malignant gastric cancers, was mainly (in 52.1%) detected at stages III and IV of the disease and only in 16.9% of patients – at the early I stage of the disease. Other morphological types of gastric cancer identified in the late stages of the tumor process included colloid carcinoma, non-keratinizing squamous cell carcinoma and carcinoma simplex.

**Conclusions.** The analysis of morphological gastric cancer types the predominance of adenocarcinomas and colloid cancer, identified more often in the late stages of the tumor process. The predominant localization of various morphological types of gastric cancer with body damage was established. The most common morphological types of gastric cancer are found in the elderly, more often in men.

#### References

1. Diomidova V.N. *Vizual'naya kharakteristika neizmenennogo i operirovannogo zheludka pri ul'trazvukovom issledovanii* [Visual Characteristic of Unaltered and Operated Stomach with the Help of Ultrasound Research]. *Medical Visualization*, 2015, no. 4, pp. 46–55.
2. Diomidova V.N. *Ul'trazvukovaya angiografiya i otsenka opukholevoi invazii sosudov pri rake zheludka* [Ultrasound Angiography and Evaluation of Vascular Tumor Invasion in Gastric Cancer]. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*, 2007, no. 2, pp. 72–78.
3. Diomidova V.N. *Ul'trasonografiya v diagnostike opukholei zheludka: avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Ultrasonography in the diagnosis of gastric tumors: Abstract of Cand. Diss.]. Kazan, 1999, 22 s.
4. Diomidova V.N., Dmitrieva A.N. *Chastota i kharakter porazheniya zheludka v strukture gastrointestinal'nykh stromal'nykh opukholei* [Incidence and Character of Gastric Lesions in the Structure of Gastrointestinal Stromal Tumors]. *Prakticheskaya meditsina*, 2020, vol. 18, no. 4, pp. 69–74. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-4-69-74.
5. *Zdravookhranenie v Rossii 2023: stat. sb.* [Healthcare in Russia 2023: Statistical Compendium]. Moscow, Rosstat Publ., 2023, 181 p.
6. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O., eds. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu. Zabolevaemost' i smertnost'* [Malignant neoplasms in Russia in 2021. Morbidity and mortality]. Moscow, 2022, 252 p.
7. *Klinicheskie rekomendatsii «Rak zheludka»* [Clinical Guidelines "Stomach Cancer"]. Moscow, 2020, 95 p.
8. Akberov R.F., Zyyatdinov K.Sh., Mikhailov M.K. et al. *Kompleksnaya kliniko-luchevaya diagnostika zabolevaniy, funktsional'nykh narushenii porokov razvitiya i opukholevykh porazhenii pishche-voda, zheludka i piloroduodenal'noi zony* [Comprehensive clinical and radiological diagnostics of diseases, functional disorders, malformations and tumor lesions of the esophagus, stomach and pyloroduodenal zone]. Naberezhnye Chelny, 2010, 413 p.
9. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O., eds. *Sostoyaniye onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2022 godu* [The state of oncological care for the population of Russia in 2022]. Moscow, 2023, 239 p.
10. Shanazarov N.A., Mashkin A.M., Sagandykov Zh.K., Midlenko A.A. *Rak zheludka. Epidemiologicheskie osobennosti na sovremennoy etape* [Worldwide Epidemiology of Gastric Cancer]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*, 2014, no. 4. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=13863> (Access Date: 2024, Jan. 29).

11. Areia M., Dinis-Ribeiro M., Rocha Goncalves F. Costutility analysis of endoscopic surveillance of patients with gastric premalignant conditions. *Helicobacter*, 2014, vol. 19, pp. 425–436.
12. Arnold M., Park J.Y., Camargo M.C. et al. Is gastric cancer becoming a rare disease? A global assessment of predicted incidence trends to 2035. *Gut*, 2020, vol. 69, pp. 823–829. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320234.
13. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018, vol. 68(6), pp. 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
14. Cavalcanti E., De Michele F., Lantone G. et al. Mucin phenotype of differentiated early gastric cancer: an immunohistochemistry study supporting therapeutic decision making. *Cancer Manag Res*, 2019, vol. 17(11), pp. 5047–5054. DOI: 10.2147/cmar.s193994.
15. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA oncology*, 2017, vol. 3(4), pp. 524–548. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5688.
16. Heer E.V., Harper A.S., Sung H. et al. Emerging cancer incidence trends in Canada: the growing burden of young adult cancers. *Cancer*, 2020, vol. 126, pp. 4553–4562. DOI: 10.1002/cncr.33050.
17. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. 2018. *CA: Cancer Journal for Clinicians*, 2018, vol. 68(1), pp. 7–30. DOI: 10.3322/caac.21442.
18. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, vol. 71(3), pp. 209–249. DOI.org/10.3322/caac.21660.
19. Toporcov T.N., Filho V.W. Epidemiological science and cancer control. *Clinics*, 2018, vol. 73(Suppl1), e627s. DOI: 10.6061/clinics/2018/e627s.
20. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.*, 2015, vol. 65(2), pp. 87–108. DOI: 10.3322/caac.21262.
21. Wu J.T., Zhou J., Naidoo N. et al. Determining the cost-effectiveness of endoscopic surveillance for gastric cancer in patients with precancerous lesions. *Asia Pac J ClinOncol.*, 2016, vol. 12, pp. 359–368.

---

**VALENTINA N. DIOMIDOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Radiation Diagnostics, Chuvash State University; Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, City Clinical Hospital № 1, Russia, Cheboksary (diomidovavn@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>).**

**OKSANA A. EFIMOVA – Radiologist, Republican Oncology Dispensary; Senior Lecturer, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Radiation Diagnostics, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (oksanalekseevna.e@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0624-4992>).**

---

**Формат цитирования:** Диомидова В.Н., Ефимова О.А. Анализ морфологических типов рака желудка [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. – 2024. – № 1. – С. 1–9. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/1/1>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-1-1-9.

С.И. КУДРЯШОВ, М.А. СТЕНИНА, Л.М. КАРЗАКОВА,  
И.М. ГРИГОРЬЕВА, О.И. АВТОНОМОВА, М.В. ШЕСТИПАЛОВА

## ОСОБЕННОСТИ Т-СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАМИ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

**Ключевые слова:** гломерулонефрит, нефротический синдром, Т-лимфоциты, Т-регуляторные клетки, субпопуляция Т-лимфоцитов.

Изучение вопросов, касающихся гломерулонефритов с нефротическим синдромом, является одной из актуальных проблем медицины в связи с их распространенностью во всем мире, преимущественно в молодой возрастной группе. Различают первичный (идиопатический) нефротический синдром, встречающийся в 80-90% случаев, и вторичный нефротический синдром, связанный преимущественно с системными аутоиммунными заболеваниями, сахарным диабетом и новообразованиями. Известно, что гломерулонефриты, проявляющиеся нефротическим синдромом (мембранозная нефропатия, фокально-сегментарный гломерулосклероз, нефропатия с минимальными изменениями), являются аутоиммунными заболеваниями. К настоящему времени остаются неизученными иммунологические механизмы патогенеза гломерулонефритов с нефротическим синдромом, связанные с Т-системой адаптивного иммунитета.

**Цель исследования** – изучить роль Т-системы иммунитета в патогенезе первичного нефротического синдрома на основе исследования иммунорегуляторных, активированных субпопуляций Т-лимфоцитов пациентов с данной патологией.

**Материал и методы.** В исследование отобрано 136 больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом. Оценка Т-системы иммунитета включала определение фенотипа лимфоцитов иммунорегуляторных субпопуляций Т-клеток (Т-хелперы/индукторы, цитотоксические Т-лимфоциты), различных субпопуляций активированных Т-клеток (активированные Т-лимфоциты; активированные Т-лимфоциты, экспрессирующие CD25 – альфа-цепь рецептора IL-2; активированные цитотоксические Т-лимфоциты, экспрессирующие HLA-DR и CD38) и регуляторных Т-клеток (Трег-клеток).

**Результаты исследования.** У пациентов обследованной когорты обнаружено увеличение числа Т-лимфоцитов и Т-хелперных клеток, а также активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих антигены HLA-DR. При этом показатели содержания цитотоксических Т-клеток и числа активированных Т-клеток, экспрессирующих рецептор IL-2 – CD25, не отличались от аналогичных показателей у здоровых лиц. Показатели содержания Трег-клеток и активированных цитотоксических Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+CD8<sup>bright</sup>CD38<sup>+</sup> были снижены. Иммунорегуляторный индекс (Т-хелперы/цитотоксические Т-лимфоциты) был повышен, что обусловлено увеличением числа Т-хелперных клеток на фоне неизменного числа цитотоксических Т-лимфоцитов.

**Выводы.** Результаты исследования свидетельствуют о том, что основными чертами Т-системы иммунного ответа при первичном нефротическом синдроме являются дисбаланс в соотношении содержания иммунорегуляторных клеток за счет преобладания Т-хелперных клеток и уменьшение числа Трег-клеток.

Изучение вопросов, касающихся гломерулонефритов (ГН) с нефротическим синдромом (НС), является одной из острых проблем медицины в связи с их распространенностью во всем мире, преимущественно в молодой возрастной группе. Ежегодно регистрируется в среднем 3 новых случая НС на 100 000 взрослого населения и 2-7 случаев у детей в возрасте до 18 лет [8]. Различают первичный (идиопатический) НС (пНС), встречающийся в 80–90% случаев, и вторичный НС, связанный преимущественно с системными аутоиммунными заболеваниями, сахарным диабетом и новообразованиями. Основные черты НС – протеинурия выше 3,5 г в сутки, гипоальбуминемия ниже 30 г/л, гиперлипидемия и выраженные отеки [20]. В зависимости от ответа на терапию

стероидами различают стероидчувствительный НС (СЧНС) и стероидрезистентный (СРНС). СРНС приводит к хронической болезни почек (ХБП) и терминальной стадии почечной недостаточности примерно у 50 % пациентов [23]. Хотя не вызывает сомнений, что основным звеном в развитии нефротической протеинурии является повышение проницаемости клубочкового фильтра вследствие повреждения подоцитов, остаются неизученными иммунологические механизмы патогенеза ГН с НС. Показано, что ключевым звеном в иммунопатогенезе пНС является дисбаланс между иммунорегуляторными субпопуляциями Т-лимфоцитов – CD4<sup>+</sup>-клетками (Т-хелперами) и CD8<sup>+</sup>-клетками (цитотоксическими клетками). Установлено, что у большинства детей с пНС наблюдаются уменьшение количества циркулирующих в крови CD4<sup>+</sup>-Т-клеток и увеличение – CD8<sup>+</sup> – Т-клеток в период рецидива заболевания [11, 16]. Противоположный результат получен А. Kuroki et al. при исследовании группы пациентов с пНС, у которых оказался повышенным индекс CD4<sup>+</sup>-Т-клетки/CD8<sup>+</sup>-Т-клетки [16]. В последние годы получены данные, указывающие на ключевую роль в развитии аутоиммунных заболеваний, к разряду которых относятся ГН с НС, Т-регуляторных клеток (Трег-клеток) субпопуляции Т-хелперных клеток [14]. Известные из литературы данные по изучению Трег-клеток весьма противоречивы. В ряде публикаций сообщалось об уменьшении числа Трег-клеток при пНС [17, 19, 28], в то время как F.C. Fervenza et al. иллюстрируют отсутствие изменений в Трег-клетках [7]. Противоречивость литературных данных по изучению иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов у больных ГН с НС диктует необходимость исследования субпопуляционного состава Т-лимфоцитов при данной патологии почек. Благодаря значительным достижениям в изучении экспрессии различных дифференцировочных маркеров на лимфоцитах в последние годы удалось охарактеризовать ряд различных активированных субпопуляций Т-лимфоцитов, участвующих в патогенезе различных аутоиммунных заболеваний человека [21]. Однако остается неясным, какова роль иммунорегуляторных и активационных субпопуляций в развитии ГН с НС.

**Цель исследования** – выявить ключевые иммунологические звенья патогенеза ГН с НС на основе исследования иммунорегуляторных, активированных субпопуляций Т-системы иммунитета.

**Материал и методы исследования.** В исследование включено 136 больных хроническим ГН с НС. У 91 пациента диагноз был подтвержден данными гистоморфологического исследования нефробиоптата и/или определения в сыворотке крови аутоантител к трансмембранному рецептору фосфолипазы A2 М-типа (анти-PLA2R-антител) в соответствии с рекомендациями Международного руководства KDIGO (от англ. «Kidney Disease: Improving Global Outcomes») в редакции от 2021 г. [13]. Гистоморфологические изменения при пНС очень вариабельны, среди них можно выделить три основных типа, идентифицируемые как мембранозная нефропатия (МНП) [22], фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) [26], нефропатия с минимальными изменениями (НПМИ) [29]. В части случаев обнаруживают при пНС мезангиопролиферативный ГН (МезПГН) [24]. В качестве контрольных использовали показатели 30 практически здоровых лиц.

Оценка Т-системы иммунитета включала определение фенотипа лимфоцитов различной популяционной и субпопуляционной принадлежности: Т-клеток, иммунорегуляторных субпопуляций Т-клеток (Т-хелперы/индукторы, цитотоксические Т-лимфоциты), незрелых клеток, различных субпопуляций активированных Т-клеток (активированные Т-лимфоциты; активированные Т-лимфоциты,

экспрессирующие альфа-цепь рецептора IL-2; активированные цитотоксические Т-лимфоциты, экспрессирующие HLA-DR и CD38) и Трег-клеток. Содержание клеток в крови обозначалось с помощью двух показателей – относительного значения (%) и абсолютного значения (в 1 л). Что касается показателей содержания активированных CD38-позитивных цитотоксических Т-лимфоцитов и Трег-клеток, они рассчитывались в процентах относительно числа цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-хелперных клеток соответственно. При фенотипировании клеток использовали панель моноклональных антител (МКА), меченных флюоресцирующими метками. Исследование проводили методом многоцветной проточной цитофлуориметрии на проточном цитометре Cytomics FC 500 MPL (Beckman Coulter, США) с использованием реагентов Beckman Coulter, США.

При статистической обработке результатов исследования использовали пакет статистических программ «Statistica 10.0» (США). Прежде чем начать статистическую обработку в группах исследования, проводили проверку на характер распределения значений показателей с использованием метода Холмогорова–Смирнова. При нормальном (гауссовском) распределении частных изучаемого показателя применяли параметрические методы статистического анализа. Данные представляли в виде средней арифметической величины ( $M$ ) со среднеквадратичным отклонением ( $SD$ ):  $M \pm SD$ . Значения показателей в группах сравнивали с помощью критерия Стьюдента ( $p$ ). При установлении асимметричного характера распределения совокупности данных прибегали к применению непараметрических методов: данные представляли в виде медианы ( $Me$ ) с указанием диапазона частных в виде межквартильных значений ( $P_{25} - P_{75}$ ). Значения показателей в группах сравнивали, применяя критерий Манна–Уитни ( $p_{m-w}$ ). Дихотомические показатели сравнивали по критерию «кси квадрат» для четырехпольных таблиц ( $p_{\chi^2}$ ).

**Результаты исследования.** В табл. 1 представлены данные по составу исследованной когорты больных и группы контроля.

Таблица 1

Состав включенных в группу исследования больных ГН с НС

| Показатель  |            | Больные ГН с НС |
|---|------------|-----------------|
| Общее число обследованных                             | $n$ (%)    | 136 (100)       |
| Возраст, годы, $M \pm SD$                             | $M \pm SD$ | 33,2 $\pm$ 6,5  |
| Мужчины   | $n$ (%)    | 91 (67)         |
| Продолжительность заболевания, месяцы                 | $M \pm SD$ | 65,4 $\pm$ 19,6 |
| Число рецидивов за последний год                      | $M \pm SD$ | 3,3 $\pm$ 1,1   |
| Число пациентов с часто рецидивирующим НС             | $n$ (%)    | 54 (39,7)       |
| Число пациентов с персистирующим течением НС          | $n$ (%)    | 4 (2,9)         |
| Установлен морфологический вариант                    | $n$ (%)    | 91 (67)         |
| В том числе МНП                                       | $n$ (%)    | 62 (68,1)       |
| ФСГС  | $n$ (%)    | 15 (16,5)       |
| МезПГН  | $n$ (%)    | 10 (11,0)       |
| НПМИ  | $n$ (%)    | 4 (4,4)         |
| Умеренный риск нарушения функции почек                | $n$ (%)    | 59 (43,4)       |
| Высокий и очень высокий риски нарушения функции почек | $n$ (%)    | 77 (56,6)       |

Средний возраст отобранных в исследование пациентов составил 33,2 $\pm$ 6,5 года. Среди обследованных больных было 91 мужчин (67%) и 45 женщин (33%). У 66,9% диагноз был верифицирован в результате гистоморфологического исследования нефробиоптата и/или определения в сыворотке крови маркера МНП – анти-PLA2R-антител. В результате у 62 пациентов установлена

МНП, у 15 – ФСГС, у 10 МезПГН и у 4 – НПМИ. В соответствии с анамнестическими данными отечный синдром у большинства больных возникал и прогрессировал постепенно: вначале появлялись параорбитальные отеки по утрам, отеки лодыжек по вечерам, по мере развития заболевания отеки распространялись на все туловище и приобретали постоянный характер. У 23 больных были выявлены при физикальном и инструментальном исследовании признаки асцита и гидроторакса. Артериальное давление колебалось у разных пациентов в пределах от 110/65 до 180/120 мм рт. ст., протеинурия от 3,4 до 21 г в сутки, уровень сывороточного альбумина от 15,4 до 32,2 г/л, скорость клубочковой фильтрации расчетным методом по СКД-ЕП1 – от 54 до 95 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, длительность заболевания – от 13 месяцев до 7 лет. Среди обследованных больных преобладали лица с высоким и очень высоким риском развития почечной недостаточности. В качестве контрольных использовали показатели 30 практически здоровых лиц. Демографические показатели групп больных и контроля были сопоставимы между собой.

При анализе иммунологических показателей крови ориентировались на клеточные дифференцировочные маркеры – CD (от англ. «Cluster of differentiation»). CD3<sup>+</sup>-клетки идентифицировали как Т-лимфоциты, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>-клетки – Т-хелперы/индукторы, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>-клетки – цитотоксические Т-лимфоциты, CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup> – незрелые Т-лимфоциты, CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup> – активированные Т-лимфоциты, CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup> – активированные Т-лимфоциты, несущие α-цепь рецептора IL-2, CD8<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup> – активированные цитотоксические Т-лимфоциты, несущие антиген HLA-DR, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>bright</sup>CD127<sup>neg</sup>CD45<sup>+</sup> – Treg-клетки, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>bright</sup>CD38<sup>+</sup> – активированные цитотоксические Т-лимфоциты с выраженной экспрессией CD8 антигена, несущие антиген CD38. Результаты анализа полученных данных выявили ряд особенностей в Т-системе иммунитета у больных ГН, в частности увеличение числа Т-лимфоцитов и Т-хелперных клеток, а также активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих антигены HLA-DR (табл. 2). При этом показатели содержания цитотоксических Т-клеток и числа активированных Т-клеток, экспрессирующих рецептор IL-2 – CD25, не отличались от аналогичных показателей у здоровых лиц. Показатели относительного содержания Treg-клеток и активированных цитотоксических Т-лимфоцитов с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD8<sup>bright</sup>CD38<sup>+</sup> были снижены. Иммунорегуляторный индекс (Т-хелперы/цитотоксические Т-лимфоциты) был повышен, что было обусловлено увеличением числа Т-хелперных клеток на фоне неизменного числа цитотоксических Т-лимфоцитов.

Таблица 2

Показатели Т-системы иммунитета у больных ГН с НС

| Показатель  | Здоровые лица<br>(n = 30) | Больные ГН<br>с НС<br>(n = 136) | p <sub>m-w</sub> |
|---|---------------------------|---------------------------------|------------------|
| Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> ), ×10 <sup>9</sup> /л                                  | <u>1,45</u><br>0,80–2,2   | <u>2,3</u><br>1,7–3,2           | 0,01             |
| Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> ), %  | <u>69</u><br>59–81        | <u>78,5</u><br>76,0–87,0        | 0,05             |
| Т-хелперы (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> ), ×10 <sup>9</sup> /л                   | <u>0,76</u><br>0,51–0,99  | <u>1,5</u><br>1,1–2,2           | 0,001            |
| Т-хелперы (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> ), %                                     | <u>41</u><br>32–50        | <u>54</u><br>49,0–56,0          | 0,01             |
| Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> ), ×10 <sup>9</sup> /л | <u>0,59</u><br>0,29–0,88  | <u>0,6</u><br>0,5–0,68          | NS               |

Окончание табл. 2

| Показатель  | Здоровые лица<br>(n = 30)  | Больные ГН<br>с НС<br>(n = 136) | p <sub>m-w</sub> |
|---|----------------------------|---------------------------------|------------------|
| Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> ), %   | <u>24</u><br>18–30         | <u>20,3</u><br>17,0–27,8        | NS               |
| Незрелые Т-лимфоциты (CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> ), %  | <u>1</u><br>0–2            | <u>0,2</u><br>0,1–0,34          | 0,001            |
| Т-хелперы/цитотоксические Т-лимфоциты<br>(CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> /CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> )                                  | <u>1,7</u><br>1,2–2,3      | <u>2,8</u><br>1,7–3,5           | 0,05             |
| HLA-DR <sup>+</sup> -активированные Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> ), ×10 <sup>9</sup> /л                    | <u>0,17</u><br>0,025–0,30  | <u>0,3</u><br>0,2–0,4           | 0,05             |
| HLA-DR <sup>+</sup> -активированные Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> ), %                                      | <u>5</u><br>1,5–10         | <u>9,0</u><br>7,0–12,3          | 0,001            |
| CD25 <sup>+</sup> -активированные Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> ), ×10 <sup>9</sup> /л                        | <u>0,14</u><br>0,05–0,30   | <u>0,22</u><br>0,1–0,3          | NS               |
| CD25 <sup>+</sup> -активированные Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> ), %  | <u>6,9</u><br>4,0–12       | <u>5,9</u><br>4,4–7,9           | NS               |
| Treg-клетки (CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>bright</sup> CD127 <sup>neg</sup> CD45 <sup>+</sup> ), %  | <u>3,5</u><br>2,1–5,5      | <u>2,80</u><br>1,73–2,90        | 0,01             |
| HLA-DR <sup>+</sup> -активированные цитотоксические Т-лимфоциты<br>(CD8 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> ), ×10 <sup>9</sup> /л | <u>0,045</u><br>0,05–0,085 | <u>0,040</u><br>0,05–0,09       | NS               |
| HLA-DR <sup>+</sup> -активированные цитотоксические Т-лимфоциты<br>(CD8 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> ), %                   | <u>1,9</u><br>0,5–3,5      | <u>2,60</u><br>1,97–5,23        | 0,001            |
| Активированные цитотоксические Т-лимфоциты<br>(CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>bright</sup> CD38 <sup>+</sup> ), %                                      | <u>5</u><br>0–8            | <u>0,89</u><br>0,60–1,22        | 0,001            |

Примечания: значения показателей представлены в виде дроби, в числителе которой – медиана, в знаменателе – межквартильный размах значений, NS – различие статистически незначимо ( $p_{m-w} > 0,05$ ).

**Обсуждение результатов исследования.** Анализ частоты встречаемости различных гистоморфологических форм у включенных в исследование больных ГН с НС демонстрирует преобладание МНП. На втором месте по частоте встречаемости ФСГС. По данным литературы, МНП является одной из наиболее распространенных причин НС у взрослых и одной из основных причин терминальной стадии почечной недостаточности [4]. В последние годы частота МНП резко возросла. Ретроспективное исследование медицинских документов 34 630 госпитализированных в различные медицинские учреждения Китая пациентов, которым проводились гистоморфологические исследования нефробиоптатов с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2018 г., подтвердило, что частота встречаемости МНП (24,96%) превзошла частоту IgA-нефропатии (24,09%), которая считалась наиболее распространенным вариантом первичного ГН в Китае у взрослых [9]. Наши данные соответствуют литературным данным о преобладании в европейских странах и Китае среди всех гистоморфологических вариантов пНС МНП. Известные из литературы сведения о том, что ГН с НС поражает молодых людей, преимущественно мужского пола, также подтверждается демографическими показателями обследованной нами когорты больных. 39,7% госпитализированных больных имели частые рецидивы НС, что объясняет довольно высокий показатель среднего числа рецидивов в течение года.

Подводя итоги анализа иммунологических показателей у больных ГН, следует отметить, что выявленные изменения свидетельствуют о наличии дисбаланса между основными иммунорегуляторными субпопуляциями Т-лимфоцитов – Т-хелперными клетками и цитотоксическими Т-лимфоцитами за счет увеличения числа первых. A. Kuroki et al. также сообщили о повышении у больных МНП соотношения Т-хелперы/цитотоксические Т-лимфоциты на фоне сохранения



содержания клеток данных субпопуляций на уровнях здоровых лиц [15]. В соответствии с нашими данными, содержание незрелых Т-лимфоцитов было ниже, чем у здоровых лиц, что, видимо, обусловлено активацией Т-лимфоцитов и приобретением активационного маркера – HLA-DR. Известно, что HLA-DR являются антигенами комплекса гистосовместимости человека II класса, степень их экспрессии на поверхности Т-клеток увеличивается на поздних стадиях активации [1]. Оказалось сниженным содержание клеток наиболее активной субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов, несущих антиген CD38 на фоне высокой плотности экспрессии антигена CD8. Лимфоциты данной субпопуляции являются активированными, пролиферирующими и цитотоксическими транспортными клетками [12]. Снижение их числа относительно здоровых лиц свидетельствует о депрессии Т-клеточной цитотоксичности. Ранее проведенные исследования не выявили существенных изменений в Т-системе иммунитета у взрослых больных ГН с НС [3, 5]. Были описаны изменения лишь в содержании Трег-клеток [19], обладающих способностью подавлять иммунные реакции для обеспечения адекватного баланса реакции иммунной системы на чужеродные антигены и собственные антигены. Основными функциями данных клеток являются блокирование патогенного иммунологического ответа, опосредуемого аутореактивными клетками, установление и поддержание иммунного гомеостаза в тканях. Участие Трег-клеток в этом механизме имеет решающее значение для защиты от аутоиммунных заболеваний. Несмотря на их незначительный процент, Трег-клетки выполняют важную функцию в поддержании иммунной толерантности к аутоантигенам [6, 25]. Ранее сообщалось, что уровни Трег-клеток возвращаются к нормальным уровням в период ремиссии, вызванной лечением стероидами или ритуксимабом [2]. Результаты исследования свидетельствуют о существенном уменьшении числа Трег-клеток при ГН с НС. Трег-клетки регулируют иммунный ответ благодаря способности подавлять активность В-клеток, макрофагов, NK-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов и дендритных клеток либо напрямую [27], либо опосредованно, индуцируя выработку противовоспалительных цитокинов – TGF- $\beta$  и IL-10 [10].

Итак, полученные данные свидетельствуют об увеличении содержания Т-хелперных клеток и депрессии активации цитотоксических Т-лимфоцитов – основных эффекторных клеток клеточного звена адаптивного иммунитета. Взаиморегулирующие отношения между клеточным и гуморальным механизмами адаптивного иммунитета предполагают активацию гуморального механизма в условиях депрессии клеточной составляющей адаптивного иммунного ответа. Похоже, что обнаруженное нами увеличение числа Т-хелперных клеток у больных пНС обусловлено увеличением и активацией Т-хелперных клеток 2-го типа (Th2), ассоциированных с активностью гуморального иммунитета. Ранее сообщалось о преобладании активности Th2-клеток у больных НС в условиях подавленной ауто толерантности, связанной со снижением содержания и активности Трег-клеток. Увеличение количества Th2-клеток является важной причиной аномальной секреции IgG В-клетками и отложения иммунных комплексов (Ig + антиген) в почках [15]. Активация гуморального звена адаптивного иммунитета обуславливает образование аутоантител, связывающихся с аутоантигенами гломерулярных подоцитов. Образующиеся при этом иммунные комплексы локализуются субэпителиально, активируя систему комплемента, эффекторные компоненты которой оказывают повреждающее действие на подоциты и вызывают повышение проницаемости клубочкового фильтра. Свидетельством участия

аутоиммунных механизмов гуморального типа в развитии ГН с НС может служить обнаружение у 70-90% больных МНП, основным гистоморфологическим вариантом пНС, циркулирующих аутоантител против трансмембранного рецептора 1 фосфолипазы A2 (PLA2R1) или против тромбоспондина, содержащего домен 1 типа 7A (THSD7A) [18]. Другим доказательством значимости гуморальных механизмов в патогенезе ГН с НС являются успешные результаты их лечения ритуксимабом – МКА против CD20 В-лимфоцитов – основных клеток гуморального иммунитета. Данные МКА фиксируются на поверхности В-лимфоцитов, активируют систему комплемента и вызывают разрушение данных клеток по механизму комплементзависимой цитотоксичности [12].

**Выводы.** Результаты исследования свидетельствуют о том, что основными чертами Т-системы иммунного ответа при ГН с НС являются дисбаланс в соотношении содержания Т-хелперных и цитотоксических клеток и уменьшение числа Трег-клеток. Содержание числа цитотоксических Т-лимфоцитов сопоставимо с таковым у здоровых, а число клеток наиболее активной их субпопуляции – CD3<sup>+</sup>CD8<sup>bright</sup>CD38<sup>+</sup> – уменьшено, следовательно, цитотоксические Т-лимфоциты не участвуют в патогенезе ГН с НС. Требуется продолжение исследований для уточнения роли иммунорегуляторных субпопуляций Т-хелперных клеток – Th1-, Th2-, Th17-, Трег-клеток в развитии рефрактерного НС. С этой целью необходимо изучение особенностей цитокинового профиля при пНС с акцентом на цитокины, ассоциированные с активностью измененных при пНС клеточных субпопуляций.

#### Литература / References

1. Bajnok A., Ivanova M., Rigo J., Jr., Toldi G. The Distribution of Activation Markers and Selectins on Peripheral T Lymphocytes in Preeclampsia. *Mediators Inflamm.*, 2017, vol. 2017, e8045161. DOI: 10.1155/2017/8045161.
2. Boumediene A., Vachin P., Sendeyo K. et al. NEPHRUTIX: A randomized, double-blind, placebo vs. Rituximab-controlled trial assessing T-cell subset changes in Minimal Change Nephrotic Syndrome. *J. Autoimmun.*, 2018, vol. 88, pp. 91–102. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.10.006.
3. Campbell R.E., Thurman J.M. The Immune System and Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2022, vol. 17, pp. 1823–1834. DOI: 10.2215/CJN.07180622.
4. Chen M., Liu J., Xiong Y., Xu G. Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy for Moderate or Severe Proteinuria: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Int. J. Clin. Pract.*, 2022, vol. 2022, e4996239. DOI: 10.1155/2022/4996239.
5. Colucci M., Oniszczyk J., Vivarelli M., Audard V. B-Cell Dysregulation in Idiopathic Nephrotic Syndrome: What We Know and What We Need to Discover. *Front. Immunol.*, 2022, vol. 13, e823204. DOI: 10.3389/fimmu.2022.823204.
6. Dall'Era M., Pauli M.L., Remedios K. et al. Autoimmunity Centers of Excellence. Adoptive Treg Cell Therapy in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.*, 2019, vol. 71(3), pp. 431–440. DOI: 10.1002/art.40737.
7. Fervenza F.C., Appel G.B., Barbour S.J. et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 2019, vol. 381(1), pp. 36–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1814427.
8. Go A.S., Tan T.C., Chertow G.M. et al. Primary nephrotic syndrome and risks of ESKD, cardiovascular events, and death: the Kaiser Permanente nephrotic syndrome study. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2021, vol. 32, pp. 2303–2314. DOI: 10.1681/ASN.2020111583.
9. Hu R., Quan S., Wang Y. et al. Spectrum of biopsy proven renal diseases in central China: A 10-year retrospective study based on 34,630 cases. *Sci. Rep.*, 2020, vol. 10, e10994. DOI: 10.1038/s41598-020-67910-w.
10. Jarnicki A.G., Lysaght J., Todryk S., Mills K.H. Suppression of antitumor immunity by IL-10 and TGF-beta-producing T cells infiltrating the growing tumor: influence of tumor environment on the induction of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> regulatory T cells. *J. Immunol.*, 2006, vol. 177(2), pp. 896–904. DOI: 10.4049/jimmunol.177.2.896.
11. Kemper M.J., Zepf K., Klaassen I. et al. Changes of lymphocyte populations in pediatric steroid-sensitive nephrotic syndrome are more pronounced in remission than in relapse. *Am J. Nephrol.*, 2005, vol. 25(2), pp. 132–137. DOI: 10.1159/000085357.
12. Khandelwal P., Chaturvedi V., Owsley E. et al. CD38<sup>bright</sup>CD8<sup>+</sup> T Cells Associated with the Development of Acute GVHD Are Activated, Proliferating, and Cytotoxic Trafficking Cells. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2020, vol. 26(1), pp. 1–6. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.08.008.

13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.*, 2021, vol. 100(4S), S1–S276. DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
14. Kumar P., Saini S., Khan S. et al. Restoring self-tolerance in autoimmune diseases by enhancing regulatory T-cells. *Cell Immunol.*, 2019, vol. 339, pp. 41–49. DOI: 10.1016/j.cellimm.2018.09.008.
15. Kuroki A., Iyoda M., Shibata T., Sugisaki T. Th2 cytokines increase and stimulate B cells to produce IgG4 in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.*, 2005, vol. 68(1), pp. 302–310. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00415.x.
16. Lama G., Luongo I., Tirino G. et al. T-lymphocyte populations and cytokines in childhood nephrotic syndrome. *Am. J. Kidney Dis.*, 2002, vol. 39(5), pp. 958–965. DOI: 10.1053/ajkd.2002.32769.
17. Ma D.H., Yang X.D., Hua Q.J. et al. Changes and significance of Treg and Th17 in adult patients with primary membranous nephropathy. *Clin. Nephrol.*, 2021, vol. 96(3), pp. 155–164. DOI: 10.5414/CN110333.
18. Motavalli R., Etemadi J., Kahroba H. et al. Immune system-mediated cellular and molecular mechanisms in idiopathic membranous nephropathy pathogenesis and possible therapeutic targets. *Life Sci.*, 2019, vol. 238, e116923. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116923.
19. Motavalli R., Etemadi J., Soltani-Zangbar M.S. et al. Altered Th17/Treg ratio as a possible mechanism in pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy. *Cytokine*, 2021, vol. 141, e155452. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155452.
20. Pal A., Kaskel F. History of nephrotic syndrome and evolution of its treatment. *Front. Pediatr.*, 2016, vol. 4, p. 56. DOI: 10.3389/fped.2016.00056.
21. Piedra-Quintero Z.L., Wilson Z., Nava P., Guerau-de-Arellano M. CD38: An Immunomodulatory Molecule in Inflammation and Autoimmunity. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 30(11), e597959. DOI: 10.3389/fimmu.2020.597959.
22. Ponticelli C., Praga M., Moroni G. Calcineurin Inhibitors in Membranous Nephropathy. *Kidney Int. Rep.*, 2021, vol. 6(10), pp. 2537–2539. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.08.008.
23. Primary nephrotic syndrome in children: Clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. A Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int.*, 1981, vol. 20, pp. 765–771. DOI: 10.1038/ki.1981.209.
24. Richards N.T., Darby S., Howie A.J. et al. Knowledge of renal histology alters patient management in over 40% of cases. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1994, vol. 9(9), pp. 1255–1259.
25. Sakaguchi S. Taking regulatory T cells into medicine. *J. Exp. Med.*, 2021, vol. 218(6), e20210831. DOI: 10.1084/jem.20210831.
26. Salfi G., Casiraghi F., Remuzzi G. Current understanding of the molecular mechanisms of circulating permeability factor in focal segmental glomerulosclerosis. *Front. Immunol.*, 2023, vol. 14, e1247606. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1247606.
27. So L., Obata-Ninomiya K., Hu A. et al. Regulatory T cells suppress CD4+ effector T cell activation by controlling protein synthesis. *J. Exp. Med.*, 2023, vol. 220(3), e20221676. DOI: 10.1084/jem.20221676.
28. Tsuji S., Akagawa S., Akagawa Y. et al. Idiopathic nephrotic syndrome in children: role of regulatory T cells and gut microbiota. *Pediatr. Res.*, 2021, vol. 89(5), pp. 1185–1191. DOI: 10.1038/s41390-020-1022-3.
29. Vivarelli M., Massella L., Ruggiero B., Emma F. Minimal change disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2017, vol. 12, pp. 332–345. DOI: 10.2215/CJN.05000516.

---

**КУДРЯШОВ СЕРГЕЙ ИГОРЕВИЧ** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (medicpro21@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2277-9425>).

**СТЕНИНА МАРИНА АЛЕКСАНДРОВНА** – доктор медицинских наук, профессор кафедры иммунологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Россия, Москва (stenina\_ma@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0488-9598>).

**КАРЗАКОВА ЛУИЗА МИХАЙЛОВНА** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (luizak58@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5899-6352>).

**АВТОНОМОВА ОЛЬГА ИЛЬИНИЧНА** – кандидат медицинских наук, главный врач, Диагностический центр «Фрезениус Нефрокеа», Россия, Новочебоксарск (olga-aoi@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9259-2661>).

**ГРИГОРЬЕВА ИРИНА МИХАЙЛОВНА** – врач-нефролог нефрологического отделения, Республиканская клиническая больница, Россия, Чебоксары (sim003@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3512-5295>).

**ШЕСТИПАЛОВА МАРИЯ ВЛАДИМИРОВНА** – заведующая лабораторией, Централизованная диагностическая лаборатория «Гемохелп» (ООО «АВК-Мед»), Россия, Нижний Новгород (zavlab@gemohelp.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5508-4069>).

---

Sergey I. KUDRYASHOV, Marina A. STENINA, Luisa M. KARZAKOVA,  
Olga I. AUTONOMOVA, Irina M. GRIGORIEVA, Maria V. SHESTIPALOVA

**FEATURES OF THE T-IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH GLOMERULONEPHRITISES  
WITH NEPHROTIC SYNDROME**

**Key words:** glomerulonephritis, nephrotic syndrome, T-lymphocytes, T-regulatory cells, T-cell subset.

The study of issues related to glomerulonephritises with nephrotic syndrome is one of the urgent problems of medicine due to their prevalence worldwide, mainly in the young age group. Medical workers distinguish primary (idiopathic) nephrotic syndrome, which occurs in 80–90% of cases, and secondary nephrotic syndrome, mainly associated with systemic autoimmune diseases, diabetes mellitus and neoplasms. Glomerulonephritises, manifested by nephrotic syndrome (membranous nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis, nephropathy with minimal changes), are known to be autoimmune diseases. To date, the immunological mechanisms of the pathogenesis of glomerulonephritises with nephrotic syndrome associated with the T-system of adaptive immunity remain unexplored.

**The aim of the study** was to study the role of the T-immune system in the pathogenesis of primary nephrotic syndrome based on the study of immunoregulatory, activated T-cell subsets in patients with this pathology.

**Material and methods.** 136 patients with chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome were selected for the study. The assessment of the T-immune system included determination of the lymphocyte phenotype of immunoregulatory T-cell subsets (T-helper/inducers, cytotoxic T-lymphocytes), various subpopulations of activated T-cells (activated T-lymphocytes; activated T-lymphocytes expressing CD25–alpha chain of IL-2 receptor; activated cytotoxic T-lymphocytes expressing HLA-DR and CD38) and regulatory T-cells (Treg cells).

**Study results.** In the patients of the examined cohort, an increase in the number of T-lymphocytes and T-helper cells, as well as activated T-lymphocytes expressing HLA-DR antigens, was found. At this, the content of cytotoxic T-cells and the number of activated T-cells expressing the IL-2 – CD25 receptor did not differ from similar indicators in healthy individuals. The levels of Treg cells and activated cytotoxic T-lymphocytes with the CD3+CD8brightCD38+ phenotype were reduced. The immunoregulatory index (T-helpers/cytotoxic T-lymphocytes) was increased, due to an increase in the number of T-helper cells against the background of an unchanged number of cytotoxic T-lymphocytes.

**Conclusions.** The results of the study indicate that the main features of the T-system of the immune response in primary nephrotic syndrome are imbalance in the ratio of the content of immunoregulatory cells due to predominance of T-helper cells and a decrease in the number of Treg cells.

---

**SERGEY I. KUDRYASHOV** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (medicpro21@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2277-9425>).

**MARINA A. STENINA** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Immunology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, Moscow (stenina\_ma@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0488-9598>).

**LUISA M. KARZAKOVA** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Internal Diseases Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (luizak58@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5899-6352>).

**OLGA I. AUTONOMOVA** – Candidate of Medical Sciences, Chief Physician, Fresenius Nephroke Dialysis Center, Russia, Novocheboksarsk (olga-aoi@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9259-2661>).

**IRINA M. GRIGORIEVA** – Nephrologist, Nephrological Department, Republican Clinical Hospital, Russia, Cheboksary (sim003@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3512-5295>).

**MARIA V. SHESTIPALOVA** – Head of the Laboratory, Centralized Diagnostic Laboratory «Hemohelp» («ABK-Med»), Russia, Nizhny Novgorod (zavlab@gemohelp.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5508-4069>).

---

**Формат цитирования:** Кудряшов С.И., Стенина М.А., Карзакова Л.М., Григорьева И.М., Автономова О.И., Шестипалова М.В. Особенности Т-системы иммунитета у больных гломерулонефритами с нефротическим синдромом [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2024. – № 1. – С. 10–18. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/1/2>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-1-10-18.

Е.А. РОМАНЫЧЕВА, Д.В. ПАСЫНКОВ,  
И.А. ЕГОШИН, А.А. КОЛЧЕВ, С.Н. МЕРИНОВ,  
О.В. БУСЫГИНА, М.Н. НАСРУЛЛАЕВ

## АВТОМАТИЧЕСКАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ ИЗОЛИРОВАННЫХ КАЛЬЦИНАТОВ И ИХ СКОПЛЕНИЙ НА МАММОГРАММАХ

**Ключевые слова:** рак молочной железы, маммография, кальцинаты, система компьютерной диагностики.

Хотя микрокальцинаты обычно имеют высокую рентгеновскую плотность, что делает их гиперинтенсивными на маммограммах, для рака молочной железы характерен малый их размер, что в сочетании с малыми размерами их скоплений затрудняет их идентификацию, особенно на плотном фоне, который часто отмечается при фиброзных изменениях паренхимы молочной железы.

**Цель исследования** – создание и оценка эффективности работы блока автоматической идентификации кальцинатов и их скоплений на маммограммах.

**Материал и методы.** Маммограммы пациенток с подозрительными (136 маммограмм 67 пациенток), а также доброкачественными (299 маммограмм 151 пациентки) кальцинатами различного типа анализировали с помощью программного пакета собственной разработки.

**Результаты исследования.** Из доброкачественных кальцинатов система промаркировала все случаи (100%) обызвестленного осадка, палочковидных, сосудистых кальцинатов; 33 из 36 (92,7%) случаев дистрофических, 66 из 70 случаев (94,3%) округлых и 12 из 15 (80%) случаев точечных кальцинатов у всех пациенток; а также 2 из 3 случаев кожных кальцинатов у 1 из 2 пациенток, 103 из 106 (97,2%) случаев хлопьевидных кальцинатов у 51 из 52 (98,1%) пациенток и 19 из 22 случаев (86,4%) кальцинатов по типу яичной скорлупы у 10 из 11 пациенток (90,9%). Из подозрительных кальцинатов система промаркировала 33 из 39 случаев (84,6%) крупных гетерогенных кальцинатов, все 6 случаев мелких линейных ветвящихся кальцинатов и 37 из 39 (94,9%) случаев мелких полиморфных кальцинатов у всех пациенток, а также 30 из 36 (83,3%) случаев аморфных кальцинатов у 15 из 16 (93,7%) пациенток и 12 из 16 (75,0%) случаев мелких линейных кальцинатов у 6 из 8 (75,0%) пациенток. Все случаи непромаркированных подозрительных кальцинатов соответствовали высокоинтенсивным мягкотканым теням, ассоциированным с нечетко определяющимися кальцинатами, которые были промаркированы ранее разработанной авторами системой *MammCheck II*. Частота ложноположительных меток составила 0,31 на маммограмму.

**Выводы.** Доброкачественные кальцинаты были промаркированы на 282 из 299 изображений (94,3%) у 148 из 151 (98,0%) пациентки, подозрительные кальцинаты – на 118 из 136 изображений (86,8%) у 64 из 67 пациенток (95,5%).

**Введение.** Несмотря на значительный прогресс в области разработки методов лечения рака молочной железы (РМЖ) в последние годы, эта патология остается исключительно значимой общемировой социальной и медицинской проблемой. Данная злокачественная опухоль встречается весьма часто и является агрессивной. В 2020 г. во всем мире среди представителей обоего пола РМЖ занимал первое место в структуре заболеваемости (11,7% всех случаев злокачественных новообразований) и пятое место – в структуре смертности (6,9%, после рака легкого, колоректального рака, рака печени и желудка соответственно). Среди женщин данная патология занимала первое место по заболеваемости и смертности со значениями 24,5% (с отрывом

от ближайшего соседа – колоректального рака – на 15,1%) и 15,5% (с отрывом от ближайшего соседа – рака легкого – на 1,8%) соответственно [20]. В РФ распространенность РМЖ выросла с 355,7 на 100 000 населения (при индексе накопления 9,2) – в 2010 г. до 500,5 на 100 000 населения (при индексе накопления 12,5) – в 2020 г.; при этом доля РМЖ, выявленного в I-II стадии возросла за тот же период с 63,6% до 71,6%, а одногодичная летальность снизилась с 9,1% до 5,2% [2]. Это во многом является результатом внедрения скрининговых программ, которые обеспечивают значительное улучшение исходов у таких пациенток.

На сегодняшний день единственным методом скрининга, продемонстрировавшим способность снижать летальность, обусловленную РМЖ, у женщин 50 лет и старше, является маммография. Напротив, у женщин 40–49 лет доказательства влияния маммографии на обусловленную РМЖ летальность расцениваются лишь как ограниченные [17]. Обусловлено это способностью маммографии выявлять инвазивный РМЖ размером до 1 см, а также преинвазивный РМЖ (т.е. РМЖ в фазе до прорастания базальной мембраны эпителия и, соответственно, неспособный к гематогенному и лимфогенному метастазированию) на фоне жировой паренхимы. При этом и инвазивные, и преинвазивные РМЖ могут ассоциироваться с наличием скоплений микрокальцинатов, которые, особенно в последнем случае, могут являться единственным проявлением данной патологии при маммографии, что делает выявление данных изменений весьма актуальной задачей лучевой диагностики [1]. Особую значимость данная проблема приобретает в свете того, что эти скопления могут иметь весьма малый размер (от нескольких миллиметров), и такие опухоли часто не выявляются альтернативными методами исследования молочной железы (МЖ), в результате данная задача практически полностью возлагается на маммографию [10].

Хотя микрокальцинаты обычно имеют высокую рентгеновскую плотность, что делает их гиперинтенсивными на маммограммах, для РМЖ характерен малый их размер (отдельные микрокальцинаты часто имеют размер менее 0,5 мм, что отличает их от кальцинатов при доброкачественных процессах, когда их размеры могут достигать нескольких сантиметров), что в сочетании с малыми размерами их скоплений затрудняет их идентификацию, особенно на плотном фоне, который часто отмечается при фиброзных изменениях паренхимы МЖ [21].

В последнее время все более возрастает интерес к различным цифровым технологиям, которые могли бы использоваться в качестве помощников при интерпретации медицинских изображений, помечая подозрительные зоны для их последующего прицельного анализа специалистом, поскольку очевидно, что на эффективность работы рентгенолога оказывает значительное влияние весьма широкий круг факторов (утомление, субоптимальные условия анализа изображения, квалификация, опыт, недостаточно скорректированные нарушения зрения и т.п.). Напротив, компьютерные системы лишены данных недостатков, и результаты их работы определяются исключительно реализованным в них алгоритмом. Ранее нами была разработана подобная система *MammCheck II* для поиска объемных образований на маммограммах [14] и показано, что ее применение обеспечивает повышение выявляемости малых и трудно выявляемых форм РМЖ, а также повышение выживаемости таких пациенток [4, 7].

**Цель исследования** – создание блока системы MammCheck II, обеспечивающего автоматическую идентификацию и маркировку различных микрокальцинатов и их скоплений на маммограммах, а также ретроспективная оценка результатов его работы.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ маммограмм пациенток с морфологически верифицированным РМЖ, ассоциированным с кальцинатами различного типа (крупными гетерогенными, мелкими линейными, в том числе ветвящимися, мелкими полиморфными, аморфными; всего – 136 маммограмм 67 пациенток), а также с доброкачественными процессами МЖ, ассоциированными с кальцинатами (по типу обызвествленного осадка, палочковидными, сосудистыми, дистрофическими, округлыми, точечными, кожными, хлопьевидными, по типу яичной скорлупы; всего – 299 маммограмм 151 пациентки). Доброкачественный характер кальцинатов был подтвержден в результате биопсии и/или динамического наблюдения на протяжении не менее 3 лет.

Для автоматизированного анализа маммограмм использовался блок автоматической идентификации кальцинатов собственной разработки, в котором был реализован трехэтапный подход.

На первом этапе производилась нелинейная фильтрация исходного маммографического изображения с последующей бинаризацией. В результате серошкальное изображение становилось черно-белым, где белыми являлись вероятные зоны залегания кальцинатов.

На втором этапе производилось дифференцирование истинных кальцинатов от других высокоинтенсивных структур путем анализа скорости перепада интенсивности сигнала по контуру вероятной зоны залегания кальцината (для истинных кальцинатов данный перепад является более резким).

На последнем этапе производилась группировка отдельных кальцинатов в скопления с помощью плотностного алгоритма пространственной кластеризации с присутствием шума (рис. 1). Данный блок легко интегрируется в ранее разработанную нами систему MammCheck II [14], предназначенную для поиска объемных образований, с целью снижения частоты ложноположительных меток (при идентификации типичных доброкачественных кальцинатов, ассоциированных с объемным образованием) и повышения выявляемости РМЖ (при идентификации подозрительных кальцинатов, не ассоциированных с объемным образованием).

В качестве параметров описательной статистики для непрерывных нормально распределенных выборок рассчитывали среднее арифметическое и стандартное отклонение, для ненормально распределенных – медиану и размах вариации.

Для категориальных переменных рассчитывали частоты в виде количества (процента) наблюдений.

Оценка нормальности распределения выборок осуществлялась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова.

Статистическую достоверность различия сравниваемых выборок констатировали при получении значений  $P < 0,05$ .

Все статистические анализы выполняли в программном пакете SPSS 13.0.

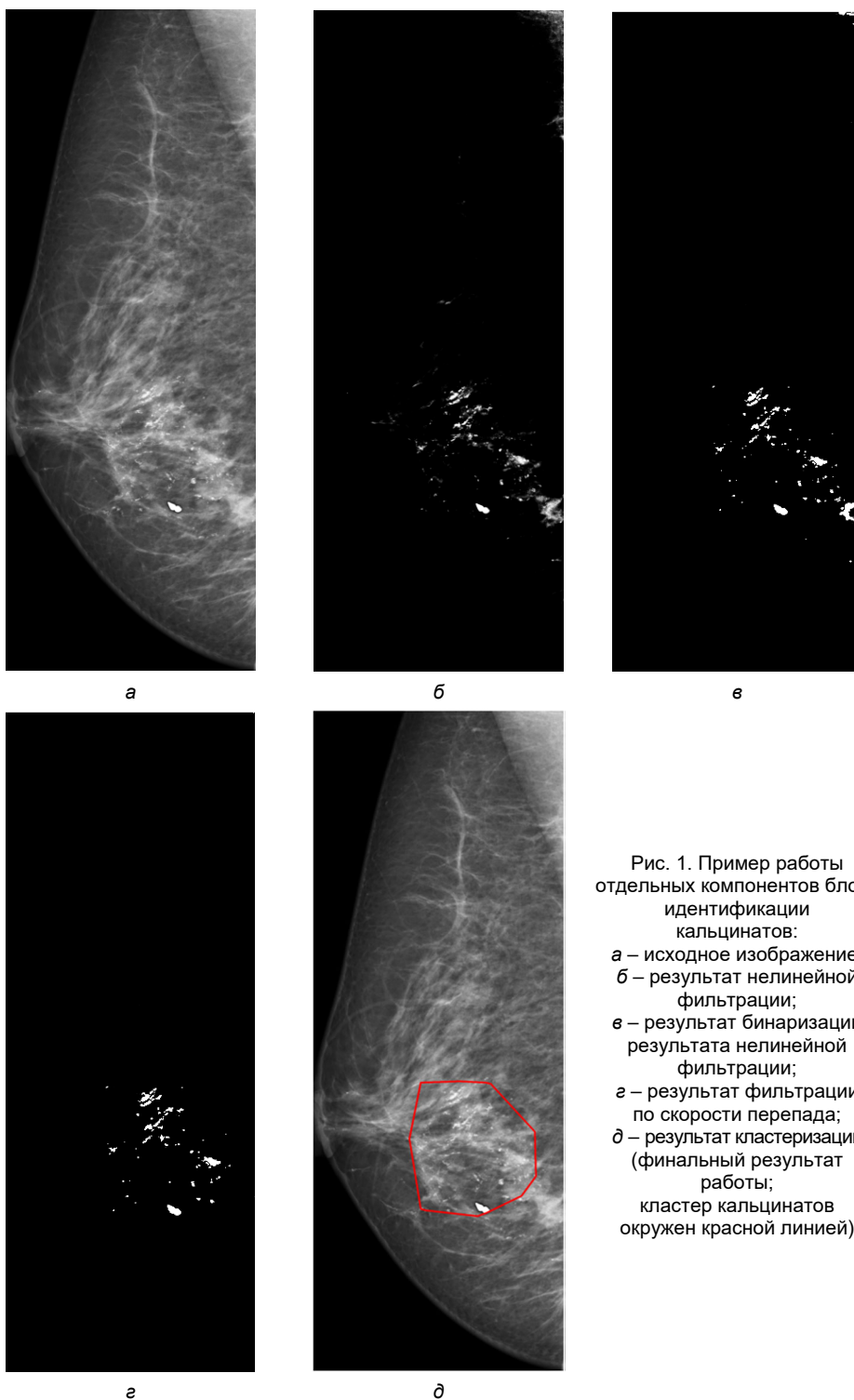


Рис. 1. Пример работы отдельных компонентов блока идентификации кальцинов:  
а – исходное изображение;  
б – результат нелинейной фильтрации;  
в – результат бинаризации результата нелинейной фильтрации;  
г – результат фильтрации по скорости перепада;  
д – результат кластеризации (финальный результат работы; кластер кальцинов окружен красной линией)



### Результаты исследования и их обсуждение

**Доброкачественные кальцинаты.** *Обызвествленный осадок:* данный тип кальцинатов представляет собой отложения солей кальция (обычно оксалата кальция) в кистах различных размеров при фиброзно-кистозной болезни МЖ и обычно наблюдается у женщин в период мено- и перименопаузы. Отличительной особенностью кальцинатов данного типа является их способность изменять локализацию при изменении положения тела пациентки. В анализ было включено 4 маммограммы 2 пациенток, из которых система промаркировала кальцинаты данного типа во всех случаях (рис. 2).

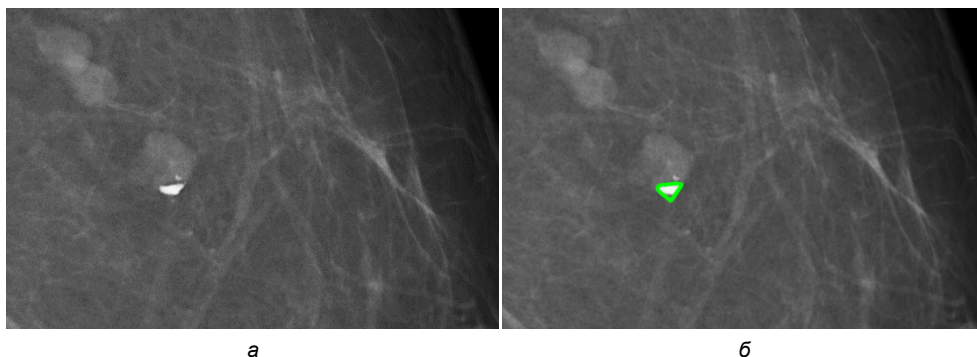


Рис. 2. Маммограммы кальцинатов по типу обызвествленного осадка:  
а – исходное изображение; б – результат работы системы

**Дистрофические кальцинаты:** формировались при жировом некрозе в результате травмы, хирургического вмешательства или лучевой терапии. При наличии хирургического вмешательства в анамнезе они обычно определялись вблизи послеоперационного рубца примерно через 3-5 лет после операции. В анализ было включено 36 маммограмм 18 пациенток, имевших кальцинаты данного типа. Из них система промаркировала данные кальцинаты на 33 маммограммах (92,7%) у всех 18 пациенток (рис. 3).

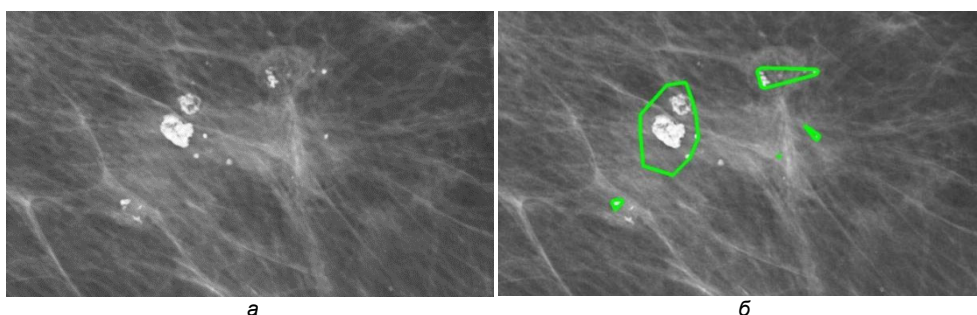


Рис. 3. Маммограммы дистрофических кальцинатов:  
а – исходное изображение; б – результат работы системы

**Кожные кальцинаты,** как правило, визуализировались вдоль инфрамаммарной складки, в парастеральной области или над подмышечной впадиной и имели округлую форму с просветлением в центре, а также размеры < 5 мм. В анализ было включено 3 маммограммы 2 пациенток с кожными кальцинатами, из которых система промаркировала их на 2 маммограммах у одной пациентки (рис. 4).

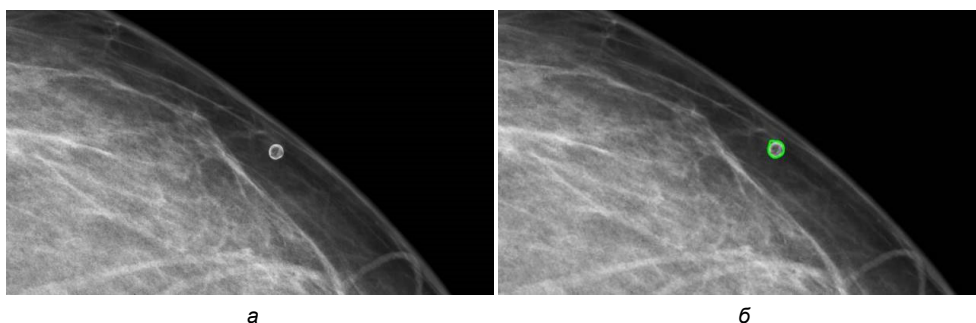


Рис. 4. Маммограммы кожных кальцинатов:  
а – исходное изображение; б – результат работы системы

*Округлые кальцинаты* имели размеры  $> 0,5$  мм. Согласно общепринятым представлениям, данные кальцинаты формируются в ацинусах долек вследствие отложений оксалата кальция. В анализ было включено 70 маммограмм 36 пациенток с подобными кальцинатами. Из них система промаркировала кальцинаты на 66 маммограммах (94,3%) у всех 36 пациенток (рис. 5).

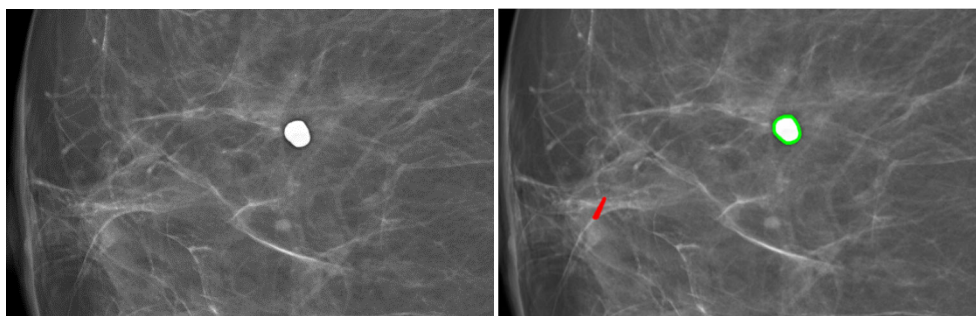


Рис. 5. Маммограммы округлых кальцинатов:  
а – исходное изображение; б – результат работы системы.

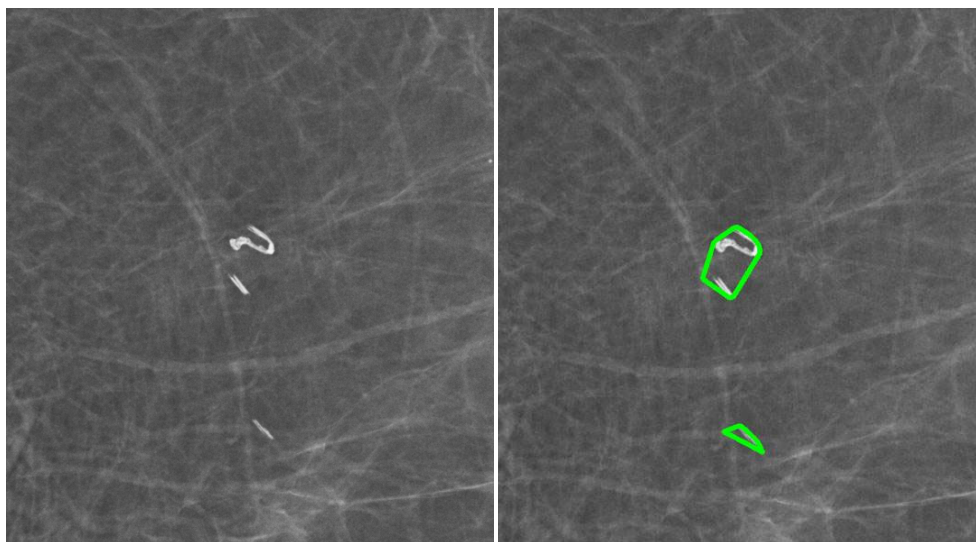
*Палочковидные (секреторные) кальцинаты* имели вид гладких, крупных, прерывистых линейных, стержневидных кальцинатов размером  $> 0,5$  мм. Они группировались в соответствии с ходом протоков или их ветвлений, конвергирующих к соску. Обычно данные кальцинаты наблюдались у пожилых пациенток билатерально. В результате экспериментов кальцинаты данного типа были промаркированы на всех 6 включенных в анализ маммограммах 3 пациенток (рис. 6).

*Сосудистые кальцинаты* часто наблюдались у женщин старшей возрастной группы. Извилистый ход сосудов помогал отличить их от разветвлений протоков. В анализ было включено 37 маммограмм 19 пациенток с кальцинатами данного типа. Система промаркировала их во всех случаях (рис. 7).

*Точечные кальцинаты* по сути представляют собой вариант округлых кальцинатов, которые имеют размер  $< 0,5$  мм. Данные кальцинаты были промаркированы на 12 из 15 включенных в анализ маммограмм (80,0 %) у всех 8 пациенток (рис. 8).

*Хлопьевидные кальцинаты* чаще всего наблюдались в инволютивных фиброаденомах. В анализ было включено 106 маммограмм 52 пациенток

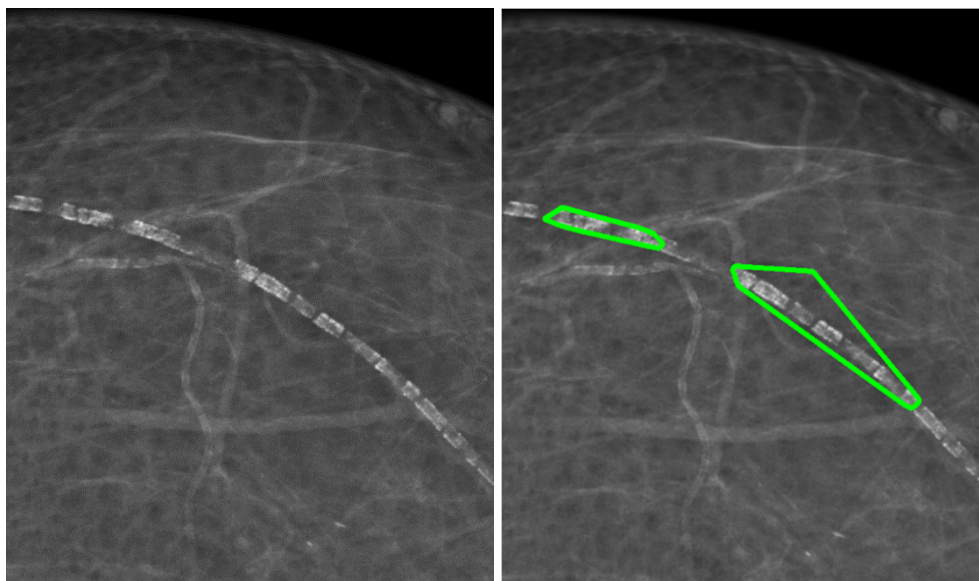
с хлопьевидными кальцинатами, которые были промаркированы системой на 103 маммограммах (97,2 %) у 51 (98,1 %) пациентки (рис. 9).



а

б

Рис. 6. Маммограммы палочковидных кальцинатов:  
а – исходное изображение; б – результат работы системы



а

б

Рис. 7. Маммограммы сосудистых кальцинатов:  
а – исходное изображение; б – результат работы систем

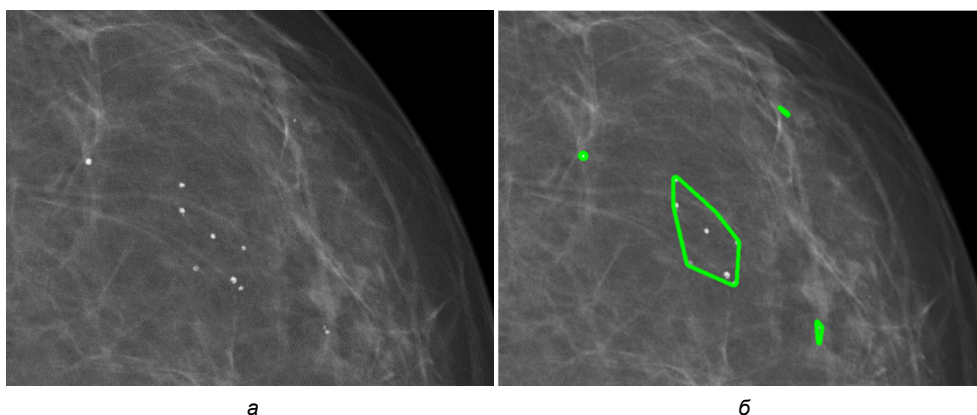


Рис. 8. Маммограммы точечных кальцинатов:  
а – исходное изображение; б – результат работы системы

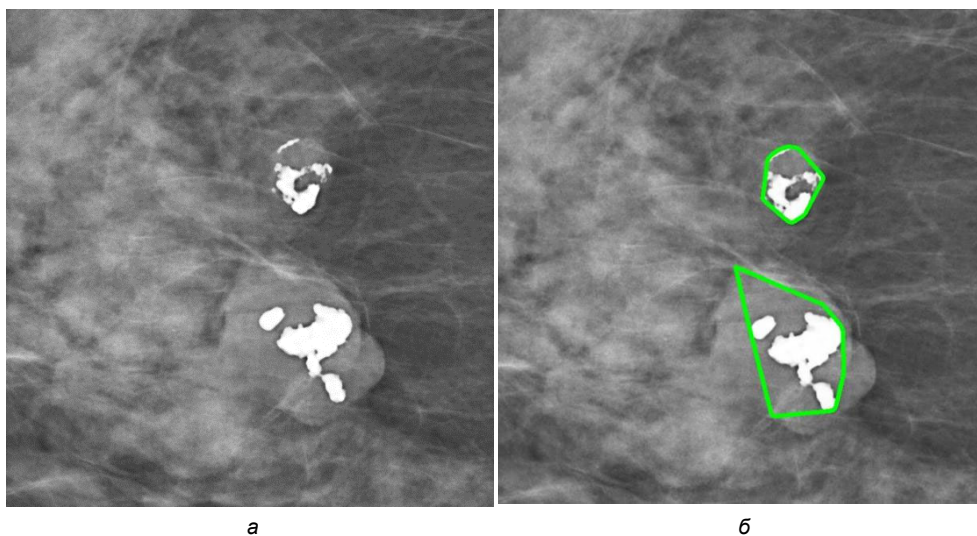


Рис. 9. Маммограммы хлопьевидных кальцинатов:  
а – исходное изображение; б – результат работы системы

*Кальцинаты по типу яичной скорлупы*, как известно, представляют собой отложения солей кальция в стенке кисты. Их толщина, как правило, составляла  $< 1$  мм, но могла варьировать от  $< 1$  мм до  $> 1$  см. Часто они были ассоциированы с травмой или хирургическим вмешательством в анамнезе, но могли наблюдаться и без таковых в крупных МЖ. Из включенных в анализ 22 маммограмм 11 пациенток система промаркировала данные кальцинаты на 19 маммограммах (86,4 %) у 10 пациенток (90,9 %) (рис. 10).

Таким образом, в общей сложности система идентифицировала доброкачественные кальцинаты на 282 из 299 маммограмм (94,3%) у 148 из 151 (98,0%) пациентки.

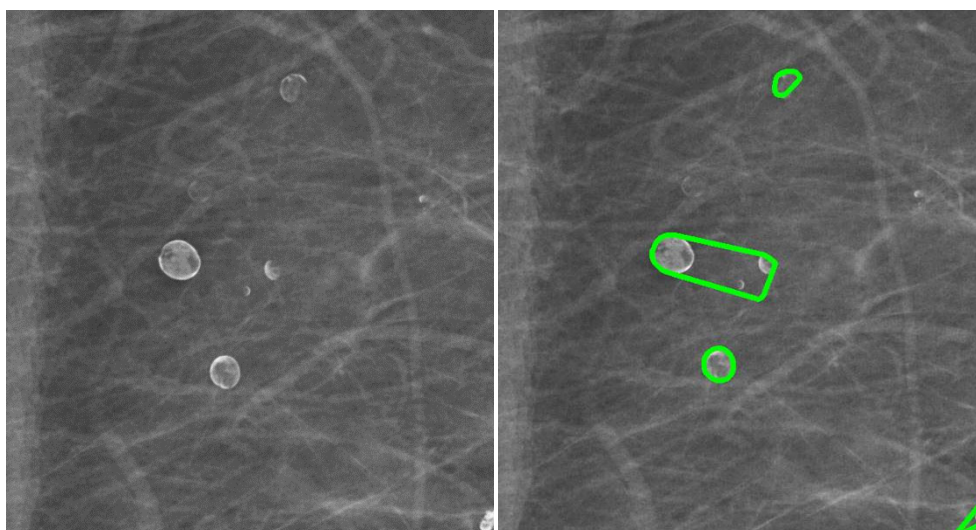


Рис. 10. Маммограммы кальцинов по типу яичной скорлупы:  
а – исходное изображение; б – результат работы системы

**Подозрительные кальциваты.** *Аморфные кальциваты* характеризуются прогностической ценностью положительного результата 20% для злокачественности, поскольку чаще (в соотношении 3:1) коррелируют с предшествующими доброкачественными изменениями [15]. Тем не менее во всех случаях данные кальциваты требуют биопсии. В анализ было включено 36 маммограмм 16 пациенток. Из них система промаркировала кальциваты на 30 маммограммах (83,3 %) у 15 (93,7 %) пациенток (рис. 11).

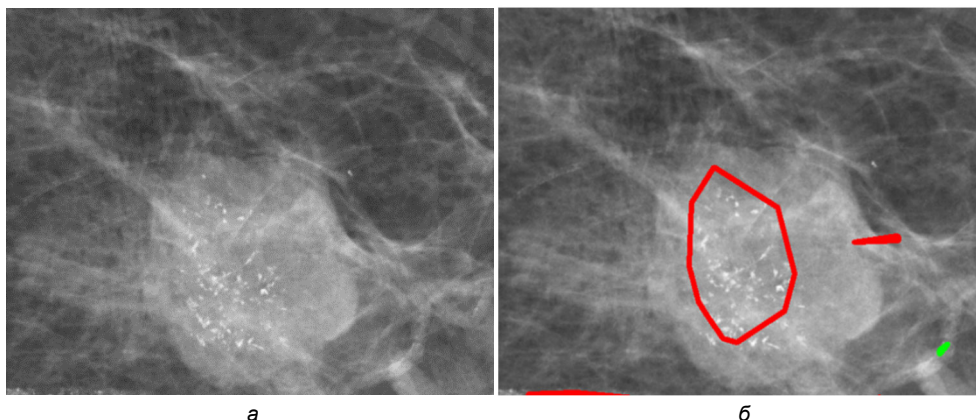


Рис. 11. Маммограммы кальцинов по типу яичной скорлупы:  
а – исходное изображение; б – результат работы системы

**Крупные гетерогенные кальциваты:** хотя кальциваты данного типа встречаются при фиброаденомах, фиброзных и посттравматических изменениях МЖ, их солитарное скопление может быть ассоциировано с РМЖ с вероятностью около 15% [13]. Данные кальциваты были промаркированы на 33 из 39 включенных в анализ маммограмм (84,6%) у всех 20 пациенток (рис. 12).

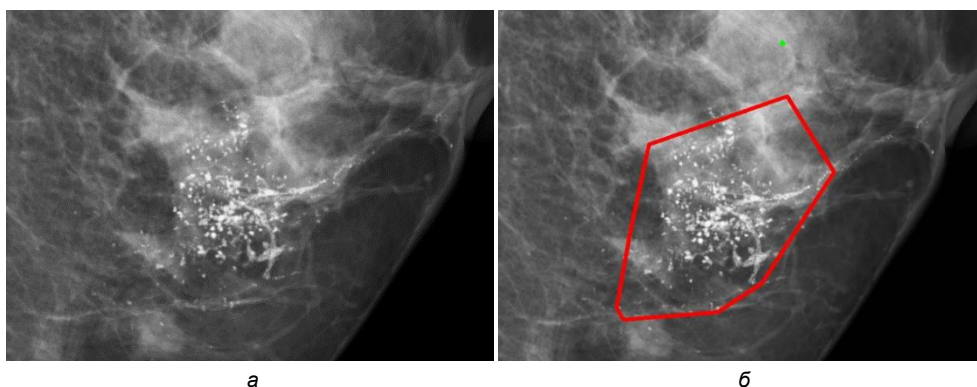


Рис. 12. Маммограммы крупных гетерогенных кальциноват: а – исходное изображение; б – результат работы системы

*Мелкие линейные кальциноваты* представляли собой тонкие, линейные, неправильной формы плотные фрагменты размерами  $<0,5$  мм. Иногда они визуализировались в виде прерывистых кальциноватов, что обусловлено заполнением ими просвета протока или протоков, пораженных РМЖ. Данные кальциноваты были промаркированы на 12 из 16 включенных в анализ маммограмм (75,0%) у 6 из 8 пациенток (75,0%) (рис. 13).

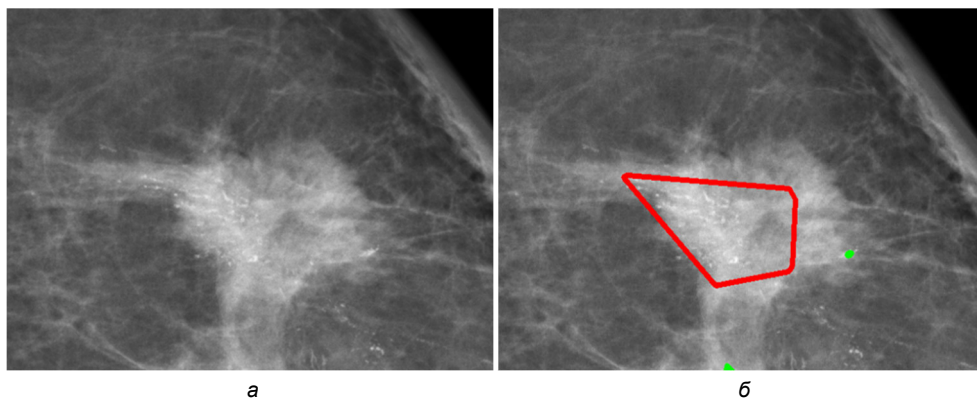


Рис. 13. Маммограммы мелких линейных кальциноватов: а – исходное изображение; б – результат работы системы

*Мелкие линейные ветвящиеся кальциноваты* по сути представляли собой вариант предыдущего типа подозрительных кальциноватов, которые, распространяясь по ветвящейся протоковой системе, формировали скопления соответствующей формы. Система промаркировала данные изменения на всех 6 включенных в анализ маммограммах у 3 пациенток (рис. 14).

*Мелкие полиморфные кальциноваты* определялись более четко, чем аморфные, были фрагментарными, имели размер  $<0,5$  мм и характеризовались высокой прогностической ценностью положительного результата для злокачественности (29%) [13]. В анализ было включено 39 маммограмм 20 пациенток. Из них система промаркировала кальциноваты на 37 маммограммах (94,9%) у всех 20 пациенток (рис. 15).

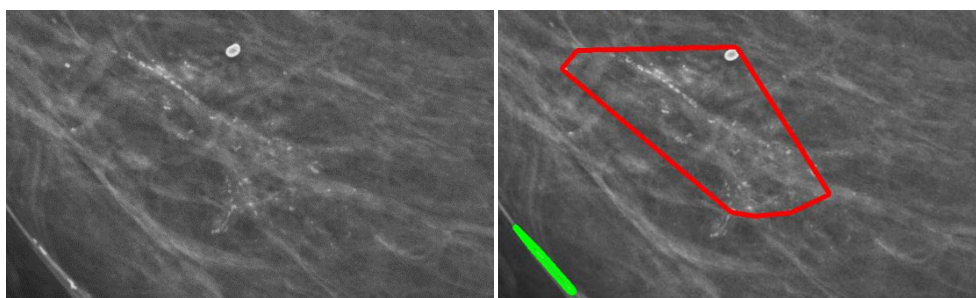


Рис. 14. Маммограммы мелких линейных ветвящихся кальцинатов:  
а – исходное изображение; б – результат работы системы.

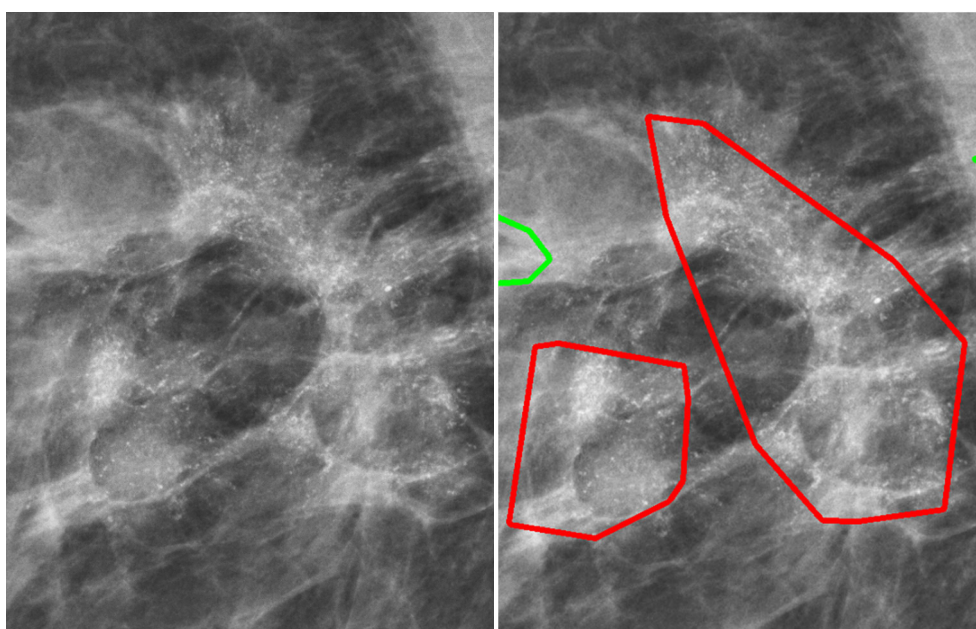


Рис. 15. Маммограммы мелких полиморфных кальцинатов:  
а – исходное изображение; б – результат работы системы

В общей сложности, система промаркировала подозрительные кальцины на 118 из 136 маммограмм (86,8%) у 64 из 67 пациенток (95,5%). При этом следует отметить, что все случаи непромаркированных подозрительных кальцинатов пришлось на ситуации, когда кальцины располагались на фоне высокоинтенсивной мягкотканой тени, которая четко обнаруживалась ранее разработанной нами системой MammCheck II [14] (рис. 16). Частота ложно положительных меток во всей выборке составила 0,31 на маммограмму.

Кроме того, в 9 из 10 случаев, когда имелись изображения, полученные при предшествующих маммографиях, подозрительные скопления кальцинатов были ретроспективно промаркированы системой на маммограммах, выполненных за 1-3 (в среднем – 1,5) года до постановки диагноза РМЖ (рис. 17).

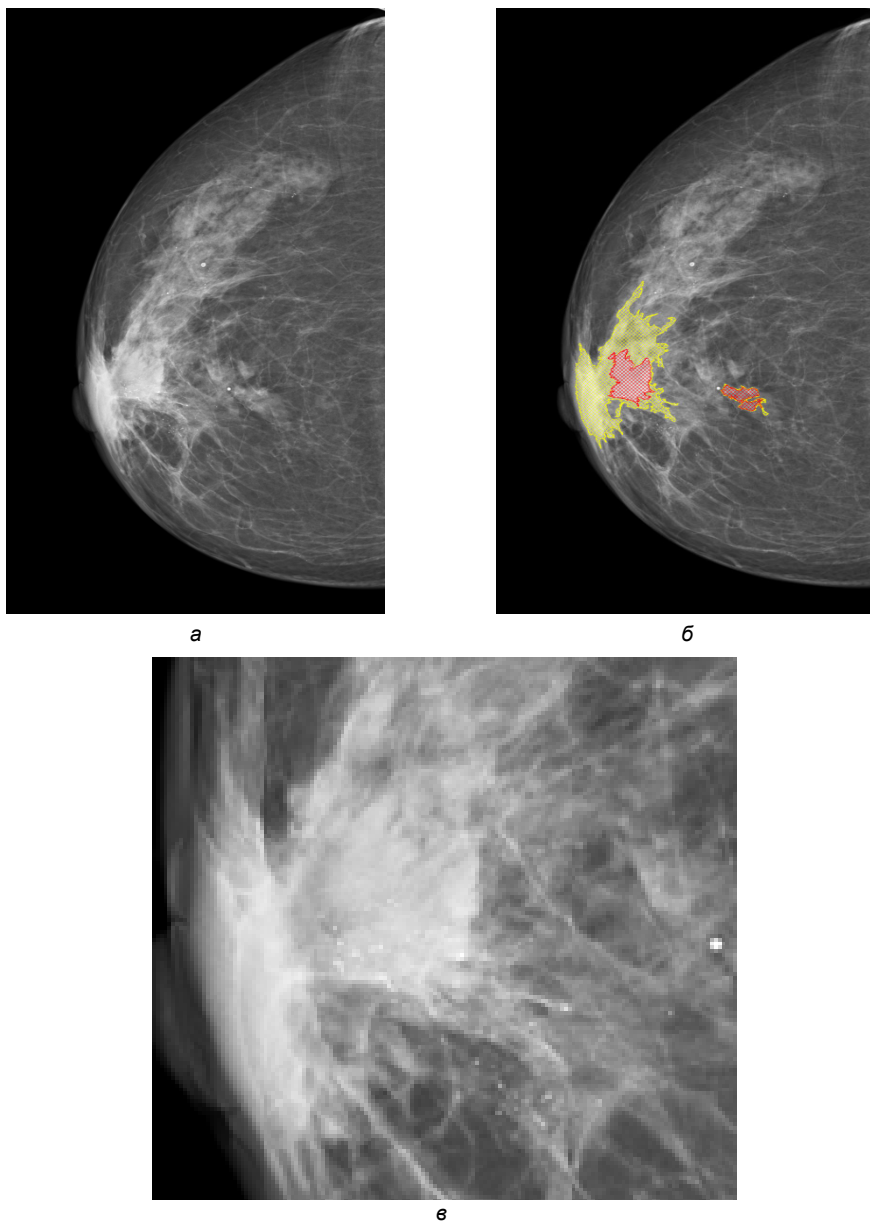


Рис. 16. Краниокаудальные маммограммы пациентки с РМЖ в виде высокоинтенсивного спикелизованного образования, ассоциированного с низкоинтенсивными микрокальцинатами, в позадисковой зоне:

- а – исходная маммограмма; прямоугольником отмечена область залегания опухоли, которая приведена в увеличенном виде на рис. 16, в;
- б – результат обработки с помощью блока поиска объемных образований; патологическая зона промаркирована красным;
- в – зона интереса исходной маммограммы с увеличением: имеются мелкие полиморфные кальцинаты, расположенные на фоне интенсивной мягкотканой тени



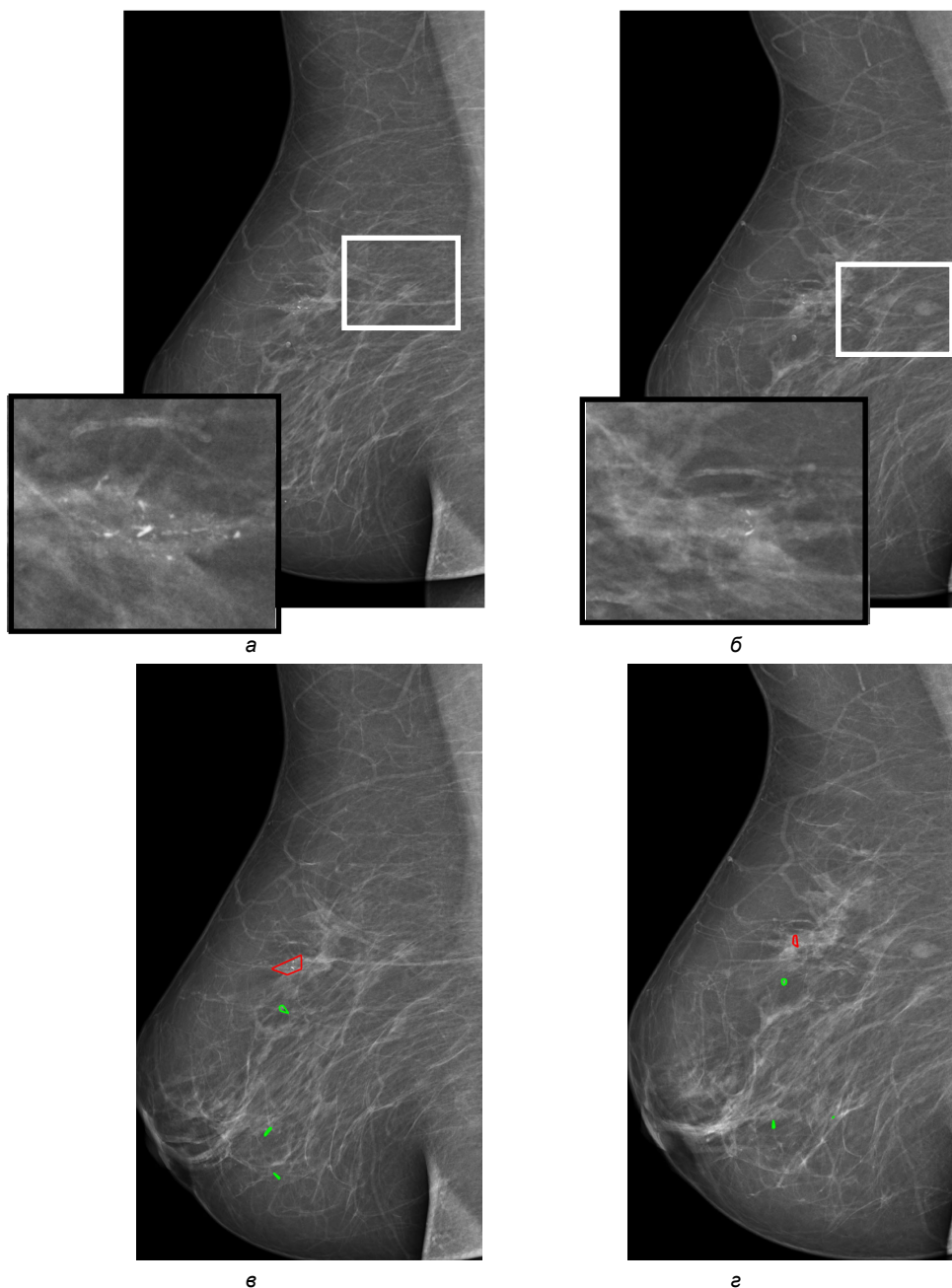


Рис. 17. Медиолатеральные косые маммограммы: а – от 14.11.2022 г.; б – от 02.03.2021 г. Определяется скопление мелких (менее 0,5 мм) полиморфных кальциатов неопределенной формы правой МЖ малых размеров (выделено прямоугольником и представлено в увеличенном виде); в – результат работы системы с маммограммой, приведенной на рис. 17, а; д – результат работы системы с маммограммой, приведенной на рис. 17, б. Скопление подозрительных кальциатов промаркировано (красным контуром) как на момент постановки диагноза, так и ретроспективно, за 1,5 года до этого. Гистологическое заключение – протоковый рак in situ

CAD для маммографии являются одним из примеров внедрения технологий искусственного интеллекта в практику лучевой диагностики. Они имеют ряд очевидных преимуществ – современные компьютеры высокопроизводительны, что позволяет проводить достаточно быструю обработку большого объема данных, при этом, в отличие от человека, они не утомляются и легко справляются со значительным объемом монотонной работы. Цель использования CAD – привлечение внимания врача-рентгенолога к зоне интереса на изображении с целью последующего прицельного ее анализа [18].

За рубежом создано несколько коммерческих CAD для маммографии (R2 Image-Checker, США; iCAD Second Look, Канада и др.), которые используются в клинической практике [3]. Но алгоритмы и коды этих систем закрыты для свободного доступа и запатентованы, возможно лишь коммерческое их использование, что повышает затраты и не дает возможности их адаптации и усовершенствования в ходе рутинного применения. Помимо этого, ряд таких систем адаптирован к работе только с конкретным оборудованием, что также не позволяет их широкое использование.

Ввиду этого ранее нами была предпринята попытка создания CAD для маммографии MammCheck II (CAD II), основанной на алгоритме вложенных контуров [14]. Данная система тестировалась в рамках двух проспективных исследований у пациенток с высокой (ACR C-D) и низкой (ACR A-B) плотностью МЖ. В первое было включено 2078, во второе – 2326 пациенток. В рамках первого исследования в группе УЗИ было обнаружено 16 случаев РМЖ (медиана – 15 мм, размах вариации – 8–24 мм), в группе CAD II + УЗИ – 22 случая РМЖ (медиана – 10 мм, размах вариации – 5–24 мм). 3 из 16 (18,75%) случаев РМЖ – в группе УЗИ и 11 из 22 (50,00%) – в группе CAD II + УЗИ ( $p < 0,05$ ) были размером до 1 см. Частота доброкачественных образований, потребовавших биопсии, составила: 76 из 1039 (7,31%) – в группе УЗИ и 68 из 1039 (6,54%) – в группе CAD II + УЗИ ( $p > 0,05$ ). При 3-летнем наблюдении в группе УЗИ было выявлено еще 9 случаев РМЖ, в группе CAD II + УЗИ – 2 случая РМЖ ( $p < 0,05$ ) [5]. В рамках второго исследования в процессе первичного скрининга в группе маммографии было обнаружено 77 случаев РМЖ (из них 28,57% – до 1 см), в группе маммография + CAD II – 69 случаев РМЖ (из них 36,23% – до 1 см),  $p > 0,05$ . При последующем наблюдении длительностью 3 года в группе ММГ было выявлено 5 дополнительных случаев РМЖ, в группе маммография + CAD II таких случаев не отмечалось ( $p < 0,05$ ) [6]. В третьем исследовании, выполненном тем же коллективом авторов, в которое было включено 10 732 пациентки в возрасте 40–87 лет, было показано, что применение с целью предварительной разметки маммограмм CAD II с последующим прицельным УЗИ промаркированных зон повысило выявление РМЖ 0–I стадии (88 случаев (35,5%) против 49 (21,2%) – в контрольной группе;  $p < 0,05$ ). Это привело к достоверному повышению 3-годовой безрецидивной выживаемости пациенток с выявленным РМЖ в группе CAD II (87,9%) по сравнению с таковой в группе стандартного скрининга (81,2%;  $p < 0,05$ ) [7]. Однако алгоритм, реализованный в данной системе, не идентифицировал микрокальцинаты, хотя и было показано, что их наличие не оказывает негативного влияния на результаты идентификации объемных образований.

Известно, что с наличием микрокальцинатов ассоциированы 27% случаев РМЖ. Среди РМЖ высокого риска данный показатель составил 50%. Частота злокачественных новообразований и атипичной протоковой гиперплазии в кластере микрокальцинатов, ассоциированном с РМЖ высокого риска, составила

70%, что достоверно выше аналогичного показателя (30%) среди 71 случая РМЖ невысокого риска ( $P = 0,028$ ) [12].

Несмотря на то, что далеко не все скопления микрокальцинатов ассоциированы с РМЖ, при оценке зависимости между наличием скоплений микрокальцинатов и риском РМЖ было показано, что каждое дополнительное скопление микрокальцинатов было связано с увеличением риска РМЖ на 20% у всех женщин (отношение рисков [ОР] = 1,20; 95% ДИ: 1,13–1,28). Женщины с  $\geq 3$  скоплениями микрокальцинатов имели общий 2-кратный повышенный риск РМЖ по сравнению с женщинами без таковых (ОР = 2,17; 95% ДИ: 1,57–3,01) после коррекции по потенциальным вмешивающимся факторам. Предполагаемый риск был более выражен у женщин в пременопаузе (ОР = 2,93; 95% ДИ: 1,67–5,16). Аналогичные результаты были получены для асимметрии скоплений микрокальцинатов и риска РМЖ [8].

Отсутствие скоплений микрокальцинатов и самая низкая исходная маммографическая плотность ( $< 10,0 \text{ см}^2$ ) у женщин приняты в качестве эталона при исследовании корреляции между микрокальцинатами и маммографической плотностью. По сравнению с ними риск РМЖ был в 2 раза выше у женщин с  $\geq 3$  скоплениями микрокальцинатов, независимо от исходной маммографической плотности. Зависимости между скоплениями микрокальцинатов и исходной маммографической плотностью, а также риском РМЖ не обнаружено ( $P = 0,65$ ) [9]. Наличие микрокальцинатов было также достоверно ассоциировано с РМЖ *in situ* (ОР = 2,03; 95% ДИ: 1,13–3,36). Напротив, скопления микрокальцинатов не были ассоциированы с рецепторным статусом РМЖ [9].

Была продемонстрирована сильная корреляция между общим количеством скоплений микрокальцинатов и их асимметрией ( $r^2 = 0,95$ ). Однако некоторые исследования не включали инвазивный РМЖ [16], что снижает возможность обобщения выводов исследований и затрудняет использование результатов для прогнозирования риска.

Количество скоплений микрокальцинатов увеличивается с возрастом и имитирует возрастное распределение РМЖ, т.е. медленное увеличение в пременопаузе с последующим более резким подъемом частоты после наступления менопаузы [19]. В то время как маммографическая плотность указывает на общий риск РМЖ [11, 12], микрокальцификация может указывать не только на то, где в МЖ разовьется рак, но и на то, когда он появится [8].

**Выводы.** Разработанный блок идентификации кальцинатов на маммограммах обеспечил маркировку доброкачественных кальцинатов на 282 из 299 изображений (94,3%) у 148 из 151 (98,0%) пациентки и подозрительных кальцинатов – на 118 из 136 изображений (86,8%) у 64 из 67 пациенток (95,5%). При этом все случаи непромаркированных подозрительных кальцинатов соответствовали высокоинтенсивным мягкотканым теням, ассоциированным с нечетко определяющимися кальцинатами, которые были промаркированы ранее разработанной нами системой MammCheck II.

#### Литература

1. Громов А.И., Комин Ю.А., Мозеров С.А., Красницкая С.К. Ультразвуковой мерцающий артефакт в дифференциальной диагностике кальцинатов молочных желез // Медицинская визуализация. 2021. Т. 25, № 3. С. 157–166. DOI: 10.24835/1607-0763-1025.

2. Пасынков Д.В., Тухбатуллин М.Г., Хасанов Р.Ш. Компьютерный анализ маммограмм низкой плотности: результаты одноцентрового проспективного рандомизированного клинического исследования // Медицинская визуализация. 2021. Т. 25, № 4. С. 93–105. DOI: 10.24835/1607-0763-1040.

3. Перспективы использования технологий искусственного интеллекта (ИИ) в скрининге рака молочной железы / С.П. Морозов, В.Г. Говорухина, В.В. Диденко и др. // Вопросы онкологии. 2020. Т. 66, № 6. С. 603–608. DOI: 10.37469/0507-3758-2020-66-6-603-608.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с.
5. Ультразвуковой скрининг рака молочной железы при маммографически плотной паренхиме: роль системы компьютерного анализа маммограмм (одноцентровое проспективное рандомизированное клиническое исследование) / Д.В. Пасынков, М.Г. Тухбатуллин, И.А. Егوشин и др. // Russian Electronic Journal of Radiology. 2021. Т. 11, № 1. С. 103–113. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-1-103-113.
6. Хасанов Р.Ш., Тухбатуллин М.Г., Пасынков Д.В. Эффективность применения системы компьютерного анализа маммограмм при скрининге рака молочной железы: одноцентровое, проспективное, рандомизированное клиническое исследование // Вопросы онкологии. 2021. Т. 67, № 6. С. 777–784. DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-6-777-784.
7. Эффективность системы компьютерного анализа маммограмм в диагностике вариантов рака молочной железы, трудно выявляемых при скрининговой маммографии / Д.В. Пасынков, И.А. Егوشин, А.А. Колчев и др. // Russian Electronic Journal of Radiology. 2019. Т. 9, № 2. С. 107–118. DOI: 10.21569/2222-7415-2019-9-2-107-118.
8. Ali M.A., Czene K., Hall P., Humphreys K. Association of Microcalcification Clusters with Short-term Invasive Breast Cancer Risk and Breast Cancer Risk Factors. *Sci. Rep.*, 2019, vol. 9(1), pp. 1–8. DOI: 10.1038/s41598-019-51186-w.
9. Azam S., Eriksson M., Sjölander A., Gabrielson M. et al. Mammographic microcalcifications and risk of breast cancer. *Br. J. Cancer*, 2021, vol. 125(5), pp. 759–765. DOI: 10.1038/s41416-021-01459-x.
10. Bennani-Baiti B., Baltzer P.A. MR Imaging for Diagnosis of Malignancy in Mammographic Microcalcifications: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*, 2017, vol. 283(3), pp. 692–701. DOI: 10.1148/radiol.2016161106.
11. Boyd N.F., Martin L.J., Bronskill M. et al. Breast tissue composition and susceptibility to breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2010, vol. 102(16), pp. 1224–1237. DOI: 10.1093/jnci/djq239.
12. Boyd N.F., Martin L.J., Yaffe M.J., Minkin S. Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects. *Breast Cancer Res.*, 2011, vol. 13(6), p. 223. DOI: 10.1186/bcr2942.
13. D'Orsi C.J., Sickles E.A., Mendelson E.B. et al. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, 2013, 224 p.
14. Egoshein I., Pasyнков D., Kolchev A., Kliouchkin I. et al. A segmentation approach for mammographic images and its clinical value. IEEE International Conference on Microwaves, Antennas, Communications and Electronic Systems (COMCAS), Tel-Aviv, Israel, 2017, pp. 1–6. DOI: 10.1109/COMCAS.2017.8244764.
15. Ferreira V.C.C. de S., Etchebehere E.C.S. de C., Bevilacqua J.L.B., Barros N. De Suspicious amorphous microcalcifications detected on full-field digital mammography: correlation with histopathology. *Radiol. Bras.*, 2018, vol. 51(2), pp. 87–94. DOI: 10.1590/0100-3984.2017.0025.
16. Hofvind S., Iversen B.F., Eriksen L. et al. Mammographic morphology and distribution of calcifications in ductal carcinoma in situ diagnosed in organized screening. *Acta Radiol.*, 2011, vol. 52(5), pp. 481–487. DOI: 10.1258/ar.2011.100357.
17. Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D. et al. Breast-cancer screening – viewpoint of the IARC Working Group. *N. Engl. J. Med.*, 2015, vol. 372(24), pp. 2353–2358. DOI: 10.1056/NEJMsr1504363.
18. Mayo R.C., Kent D., Sen L.C. et al. Reduction of False-Positive Markings on Mammograms: a Retrospective Comparison Study Using an Artificial Intelligence-Based CAD. *J. Digit. Imaging*, 2019, vol. 32(4), pp. 618–624. DOI: 10.1007/s10278-018-0168-6.
19. Santos F., Moreira C., Nóbrega-Pereira S., Bernardes de Jesus B. New Insights into the Role of Epithelial-Mesenchymal Transition during Aging. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20(4), p. 891. DOI: 10.3390/ijms20040891.
20. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.*, 2021, vol. 71(3), pp. 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
21. Tagliafico A., Mariscotti G., Durando M. et al. Characterisation of microcalcification clusters on 2D digital mammography (FFDM) and digital breast tomosynthesis (DBT): does DBT underestimate microcalcification clusters? Results of multicentre study. *Eur. Radiol.*, 2015, vol. 25(1), pp. 9–14. DOI: 10.1007/s00330-014-3402-8.
22. Uematsu T., Kasami M., Yuen S. A cluster of microcalcifications: women with high risk for breast cancer versus other women. *Breast Cancer*, 2009, vol. 16(4), pp. 307–314. DOI: 10.1007/s12282-009-0100-5.

РОМАНЫЧЕВА ЕКАТЕРИНА АНДРЕЕВНА – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Йошкар-Ола (katerina.rrr@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0254-092X>).

ПАСЫНКОВ ДМИТРИЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ – кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевой диагностики, Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Йошкар-Ола (passynkov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1888-2307>).

ЕГОШИН ИВАН АЛЕКСАНДРОВИЧ – младший научный сотрудник научного сектора, Марийский государственный университет, Россия, Йошкар-Ола (jungl91@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0717-0734>).

КОЛЧЕВ АЛЕКСЕЙ АНАТОЛЬЕВИЧ – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры радиоастрономии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, Казань (kolchevaa@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1692-2558>).

МЕРИНОВ СЕРГЕЙ НИКОЛАЕВИЧ – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Йошкар-Ола (xhafabayer@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5689-8815>).

БУСЫГИНА ОЛЬГА ВАЛЕРЬЕВНА – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Йошкар-Ола (busigina.olga@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-2217>).

НАСРУЛЛАЕВ МАГОМЕД НУХКАДИЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Россия, Казань (msh.avia@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6176-9372>).

Ekaterina A. ROMANYCHEVA, Dmitry V. PASYNKOV,  
Ivan A. EGOSHIN, Aleksey A. KOLCHEV, Sergei N. MERINOV,  
Olga V. BUSYGINA, Magomed N. NASRULLAYEV

#### AUTOMATIC IDENTIFICATION OF ISOLATED CALCIFICATIONS AND THEIR ACCUMULATIONS ON MAMMOGRAMS

**Key words:** breast cancer, mammography, calcifications, computer diagnostic system.

Although microcalcifications usually are hyperattenuated, which makes them hyperintense on mammograms, breast cancer is characterized by their small size, which, combined with the small size of their clusters, makes it difficult to identify them, especially against a dense background, which is often noted in fibrous changes in the breast parenchyma.

**The purpose of the study is** to create and evaluate the effectiveness of the block for automatic identification of calcifications and their accumulations on mammograms.

**Material and methods.** Mammograms of patients with suspicious (136 mammograms of 67 patients), as well as benign (299 mammograms of 151 patients) calcifications of various types were analyzed using a proprietary software package.

**Research results.** After analyzing benign calcifications, the system marked all cases (100%) of calcified sediment, rod-shaped, vascular calcifications; 33 out of 36 (92.7%) cases of dystrophic, 66 out of 70 cases (94.3%) of rounded and 12 out of 15 (80%) cases of point calcifications in all patients; as well as 2 out of 3 cases of cutaneous calcifications in 1 out of 2 patients, 103 out of 106 (97.2%) cases of flaky calcifications in 51 out of 52 (98.1%) patients and 19 out of 22 cases (86.4%) of eggshell type calcifications in 10 out of 11 patients (90.9%). Among suspicious calcifications, the system marked 33 out of 39 cases (84.6%) of large heterogeneous calcifications, all 6 cases of small linear branching calcifications and 37 out of 39 (94.9%) cases of small polymorphic calcifications in all patients, as well as 30 out of 36 (83.3%) cases of amorphous calcifications in 15 out of 16 (93.7%) patients and 12 out of 16 (75.0%) cases of small linear calcifications in 6 out of 8 (75.0%) patients. All cases of unmarked suspicious calcifications corresponded to high-intensity soft-tissue shadows associated with indistinctly defined calcifications, which were labeled by the MammCheck II system previously developed by the authors. The frequency of false positive labels was 0.31 per mammogram.

**Conclusions.** Benign calcifications were marked on 282 out of 299 images (94.3%) in 148 out of 151 (98.0%) patients, suspicious calcifications – on 118 out of 136 images (86.8%) in 64 out of 67 patients (95.5%).

## References

1. Gromov A.I., Komin Yu.A., Mozerov S.A., Krasnitskaya S.K. *Ul'trazvukovoi mertsayushchii artefakt v differentsial'noi diagnostike kal'tsinatov molochnykh zhelez* [Twinkling artifact in differential diagnosis of mammary calcinates]. *Meditsinskaya vizualizatsiya*, 2021, vol. 25, no. 3, pp. 157–166. DOI: 10.24835/1607-0763-1025.
2. Pasyukov D.V., Tukhbatullin M.G., Khasanov R.Sh. *Komp'yuternyi analiz mammogramm nizkoi plotnosti: rezul'taty odnotsentrovogo prospektivnogo randomizirovannogo klinicheskogo issledovaniya* [The value of computer aided detection system for mammography in the fatty breast: the results of the single-centered, prospective, randomized clinical trial]. *Meditsinskaya vizualizatsiya* 2021, vol. 25, no. 4, pp. 93–105. DOI: 10.24835/1607-0763-1040.
3. Morozov S.P., Govorukhina V.G., Didenko V.V. et al. *Perspektivy ispol'zovaniya tekhnologii iskusstvennogo intellekta (II) v skrininge raka molochnoi zhelezy* [Prospect of application of artificial intelligence systems for breast cancer screening]. *Voprosy onkologii*, 2020, vol. 66, no. 6, pp. 603–608. DOI: 10.37469/0507-3758-2020-66-6-603-608.
4. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadovaya A.O., eds. *Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2019 godu* [The oncology care for Russian population in 2019: state of the art. Moscow, MNIIO im. P.A. Gertzena]. Moscow, 2020, 239 p.
5. Pasyukov D.V., Tukhbatullin M.G., Egoshin I.A. et al. *Ul'trazvukovoi skrinig raka molochnoi zhelezy pri mammograficheski plotnoi parenkhime: rol' sistemy komp'yuternogo analiza mammogramm (odnotsentrovoe prospektivnoe randomizirovannoe klinicheskoe issledovanie)* [Ultrasound breast cancer screening in dense parenchyma: the value of computer aided detection system for mammography (single-center, prospective, randomized clinical trial)]. *Russian Electronic Journal of Radiology*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 103–113. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-1-103-113.
6. Khasanov R.Sh., Tukhbatullin M.G., Pasyukov D.V. *Effektivnost' primeneniya sistemy komp'yuternogo analiza mammogramm pri skrininge raka molochnoi zhelezy: odnotsentrovoe, prospektivnoe, randomizirovannoe klinicheskoe issledovanie* [The value of computer aided detection system for mammography in the breast cancer screening: single-center, prospective, randomized clinical trial]. *Voprosy onkologii*, 2021, vol. 67, no. 6, pp. 777–784. DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-6-777-784.
7. Pasyukov D.V., Egoshin I.A., Kolchev A.A. et al. *Effektivnost' sistemy komp'yuternogo analiza mammogramm v diagnostike variantov raka molochnoi zhelezy, trudno vyavlyaemykh pri skrinigovoi mammografii* [The value of computer aided detection system in breast cancer difficult to detect at screening mammography]. *Russian Electronic Journal of Radiology*, 2019, vol. 9, no. 2, pp. 107–118. DOI: 10.21569/2222-7415-2019-9-2-107-118.
8. Ali M.A., Czene K., Hall P., Humphreys K. Association of Microcalcification Clusters with Short-term Invasive Breast Cancer Risk and Breast Cancer Risk Factors. *Sci. Rep.*, 2019, vol. 9(1), pp. 1–8. DOI: 10.1038/s41598-019-51186-w.
9. Azam S., Eriksson M., Sjölander A., Gabrielson M. et al. Mammographic microcalcifications and risk of breast cancer. *Br. J. Cancer*, 2021, vol. 125(5), pp. 759–765. DOI: 10.1038/s41416-021-01459-x.
10. Bennani-Baiti B., Baltzer P.A. MR Imaging for Diagnosis of Malignancy in Mammographic Microcalcifications: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*, 2017, vol. 283(3), pp. 692–701. DOI: 10.1148/radiol.2016161106.
11. Boyd N.F., Martin L.J., Bronskill M. et al. Breast tissue composition and susceptibility to breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2010, vol. 102(16), pp. 1224–1237. DOI: 10.1093/jnci/djq239.
12. Boyd N.F., Martin L.J., Yaffe M.J., Minkin S. Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects. *Breast Cancer Res.*, 2011, vol. 13(6), p. 223. DOI: 10.1186/bcr2942.
13. D'Orsi C.J., Sickles E.A., Mendelson E.B. et al. *ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System*. Reston, 2013, 224 p.
14. Egoshin I., Pasyukov D., Kolchev A., Kliouchkin I. et al. A segmentation approach for mammographic images and its clinical value. *IEEE International Conference on Microwaves, Antennas, Communications and Electronic Systems (COMCAS)*, Tel-Aviv, Israel, 2017, pp. 1–6. DOI: 10.1109/COMCAS.2017.8244764.
15. Ferreira V.C.C. de S., Etchebehere E.C.S. de C., Bevilacqua J.L.B., Barros N. De Suspicious amorphous microcalcifications detected on full-field digital mammography: correlation with histopathology. *Radiol. Bras.*, 2018, vol. 51(2), pp. 87-94. DOI: 10.1590/0100-3984.2017.0025.
16. Hofvind S., Iversen B.F., Eriksen L. et al. Mammographic morphology and distribution of calcifications in ductal carcinoma in situ diagnosed in organized screening. *Acta Radiol.*, 2011, vol. 52(5), pp. 481–487. DOI: 10.1258/ar.2011.100357.
17. Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D. et al. Breast-cancer screening – viewpoint of the IARC Working Group. *N. Engl. J. Med.*, 2015, vol. 372(24), pp. 2353–2358. DOI: 10.1056/NEJMs1504363.
18. Mayo R.C., Kent D., Sen L.C. et al. Reduction of False-Positive Markings on Mammograms: a Retrospective Comparison Study Using an Artificial Intelligence-Based CAD. *J. Digit. Imaging*, 2019, vol. 32(4), pp. 618–624. DOI: 10.1007/s10278-018-0168-6.

19. Santos F., Moreira C., Nóbrega-Pereira S., Bernardes de Jesus B. New Insights into the Role of Epithelial-Mesenchymal Transition during Aging. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20(4), p. 891. DOI: 10.3390/ijms20040891.

20. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.*, 2021, vol. 71(3), pp. 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.

21. Tagliafico A., Mariscotti G., Durando M. et al. Characterisation of microcalcification clusters on 2D digital mammography (FFDM) and digital breast tomosynthesis (DBT): does DBT underestimate microcalcification clusters? Results of multicentre study. *Eur. Radiol.*, 2015, vol. 25(1), pp. 9–14. DOI: 10.1007/s00330-014-3402-8.

22. Uematsu T., Kasami M., Yuen S. A cluster of microcalcifications: women with high risk for breast cancer versus other women. *Breast Cancer*, 2009, vol. 16(4), pp. 307–314. DOI: 10.1007/s12282-009-0100-5.

---

**EKATERINA A. ROMANYCHEVA** – Radiologist, Radiology Department, Republican Clinical Oncology Dispensary, Russia, Yoshkar-Ola (katerina.rrr@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0254-092X>).

**DMITRY V. PASYNKOV** – Candidate of Medical Sciences, Head of Radiology Department, Republican Clinical Oncology Dispensary, Russia, Yoshkar-Ola (passynkov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1888-2307>).

**IVAN A. EGOSHIN** – Junior Researcher, Scientific Sector, Mari State University, Russia, Yoshkar-Ola (jungl91@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0717-0734>).

**ALEXEY A. KOLCHEV** – Candidate of Physics and Mathematics Sciences, Associate Professor, Department of Radio Astronomy, Kazan (Volga Region) Federal University, Russia, Kazan (kolchevaa@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1692-2558>).

**SERGEI N. MERINOV** – Radiologist, Radiology Department, Republican Clinical Oncology Dispensary, Russia, Yoshkar-Ola (xhafabayer@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5689-8815>).

**OLGA V. BUSYGINA** – Radiologist, Radiology Department, Republican Clinical Oncology Dispensary, Russia, Yoshkar-Ola (busygina.olga@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-2217>).

**MAGOMED N. NASRULLAYEV** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Surgery, Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russia, Kazan (msh.avia@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6176-9372>).

---

**Формат цитирования:** Романычева Е.А., Пасынков Д.В., Егошин И.А., Колчев А.А., Меринов С.Н., Бусыгина О.В., Насруллаев М.Н. Автоматическая идентификация изолированных кальцинатов и их скоплений на маммограммах [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. – 2024. – № 1. – С. 19–37. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/1/3>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-1-19-37.

УДК 615.036.8  
ББК P52.817.26

Ю.А. ШИФРИН, Е.А. ТУЗОВА, А.А. МАХРОВА,  
А.Д. ШУТОВА, Д.С. БЛИНОВ, А.И. КАРАЧУНСКИЙ

## СТОИМОСТЬ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИО- И ИММУНОТЕРАПИИ: СРАВНЕНИЕ РАСЧЕТНЫХ И РЕАЛЬНЫХ ЗНАЧЕНИЙ

**Ключевые слова:** фармакоэкономика, острый лимфобластный лейкоз, блинату-момаб, моноклональные антитела, педиатрия, гематология.

Острый лимфобластный лейкоз является самым частым онкологическим заболеванием детского возраста. Эффективность современных протоколов терапии позволяет добиться излечения свыше 80% детей, а одним из передовых методов лечения является применение моноклональных антител. На примере взрослых пациентов в США была доказана экономическая эффективность такой инновационной лечебной стратегии, в то время как у детей с первичным острым лимфобластным лейкозом подобных исследований не проводилось.

**Цель исследования** – определить реальную стоимость терапии детей и подростков с острым лимфобластным лейкозом по протоколу с применением комбинированной химио- и иммунотерапии на этапах индукции и консолидации.

**Материалы и методы.** В исследовании были включены данные 54 пациентов (исследуемая группа) с учетом показателей прямых медицинских и немедицинских затрат, получавших терапию с применением данного метода. В группу контроля были включены 54 модели пациента, соответствующие изначальным расчетным показателям при планировании протокола (масса тела 30 кг, площадь поверхности тела 1 м<sup>2</sup>).

**Результаты исследования.** Медиана реальных затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту в исследуемой группе оказалась ниже расчетной на 22%. В ее структуре более низкими оказались значения медианы затрат на стационарное пребывание, на инструментальные и лабораторные исследования, а также на лекарственную терапию. Поскольку в исследуемую группу были включены пациенты более раннего возраста, для затрат на лекарственную терапию был произведен пересчет на расчетную модель пациентов, что сравняло медиану затрат на лекарственную терапию для исследуемой и контрольной групп. В ситуации с равными характеристиками пациентов, а также с одинаковой стоимостью суток стационарного пребывания медиана реальных затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту в исследуемой группе соответствовала расчетным значениям.

**Выводы.** Медиана стоимости затрат на медицинскую помощь пациентам с острым лимфобластным лейкозом по протоколу с применением комбинированной химио- и иммунотерапии в исследуемой группе оказалась на 22% ниже расчетных значений. Реальная практика применения протокола для усредненной модели пациента при равной стоимости стационарного пребывания полностью соответствовала расчетным значениям протокола.

**Введение.** Злокачественные новообразования у детей являются орфанными болезнями с заболеваемостью от 50 до 200 случаев на 1 млн детского населения [1]. При этом смертность от онкологических заболеваний находится на 2-м месте (после дорожно-транспортных происшествий) среди причин гибели детей в возрасте от 5–19 лет [13]. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) составляет около 25% от всех злокачественных опухолей у пациентов в возрасте до 18 лет и является самым частым онкологическим заболеванием детского возраста [3, 11]. В США ежегодно регистрируется 6000 новых случаев ОЛЛ у детей, а заболеваемость во всем мире, по последним данным, составляет 3,7–4,9 на 100 000 детей в возрасте 0–14 лет [14, 15] и около 4 на 100 000 детского населения в России [3].



В последнее время достигнут большой успех в области лечения ОЛЛ у детей. Если в 50-е гг. XX в. общая выживаемость составляла около 20% [5, 8], то сейчас эффективность современных протоколов терапии позволяет добиться излечения свыше 80% детей с ОЛЛ [11]. Таких результатов удалось достичь благодаря применению методов комбинированной полихимиотерапии, обладающих при этом существенными недостатками в виде токсичности, большой длительности терапии и невозможности достижения ремиссии у ряда пациентов [7]. Так, при использовании только химиотерапевтических методов около 20% случаев остаются рефрактерными к проведенному лечению; в такой когорте пациентов частота достижения второй ремиссии составляет 30–40%, а общая выживаемость не превышает 9 месяцев [9].

Одним из передовых методов терапии ОЛЛ является применение моноклональных антител (МА), к которым относится антитело-конструкт, селективно связывающееся с антигеном CD19, экспрессируемым на поверхности В-клеток, и антигеном CD3, экспрессируемым на поверхности Т-клеток (биспецифический активатор Т-клеток), – блинатумомаб. Применение блинатумомаба у взрослых пациентов с рефрактерным и рецидивным ОЛЛ по сравнению со стандартом терапии позволило увеличить общую выживаемость на 3,7 месяца, частоту полной ремиссии с полным гематологическим ответом на 18% [6]. По прогнозам фармакоэкономического анализа в исследовании [6] применение блинатумомаба позволит получить 1,92 дополнительного года жизни и 1,64 дополнительного года жизни с поправкой на качество (QALY) по сравнению со стандартом терапии при инкрементных затратах 180 642 долларов США (110 108 долларов США / QALY), что было ниже порога готовности платить, равного 150 000 долларов США / QALY.

С учетом успехов применения МА в терапии взрослых пациентов с ОЛЛ учеными ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России был разработан и реализован инновационный протокол клинической апробации «Метод лечения детей и подростков с В-линейным острым лимфобластным лейкозом с включением блинатумомаба» [2]. Объем финансовых затрат на оказание медицинской помощи по данному протоколу рассчитывался на основании идеальной модели пациента с массой тела 30 кг и площадью поверхности тела (BSA) 1 м<sup>2</sup>. Анализ проспективной фармакоэкономической модели применения моноклональных CD3/CD19 антител у взрослых пациентов на примере популяции в США позволил доказать экономическую эффективность инновационной лечебной стратегии [6, 10]. Тем не менее среди пациентов детского возраста с первичным ОЛЛ не было проведено подобного клинико-экономического анализа [4].

Таким образом, актуальность данной проблемы и отсутствие подобных исследований у пациентов детского возраста в общемировой практике диктуют необходимость проведения фармакоэкономического анализа применения препаратов МА в терапии острого лимфобластного лейкоза у пациентов детского возраста.

**Цель исследования** – оценить реальную стоимость терапии ОЛЛ с применением комбинированной химио- и иммунотерапии на этапах индукции и консолидации. Провести сравнительный анализ с расчетными значениями протокола.

**Материалы и методы исследования.** Протокол клинической апробации был рассмотрен и одобрен на заседании Этического комитета Министерства

здравоохранения Российской Федерации от 28 марта 2019 г., № 1. За период с 1 апреля 2019 г. по 31 декабря 2021 г. были проанализированы истории болезни 54 пациентов, получавших терапию по данному протоколу. В анализ были включены данные об истории заболевания пациентов, прямых медицинских (лекарственные средства, инструментальные и лабораторные исследования) и немедицинских (стоимость стационарного пребывания) затратах. Стоимость всех затрат была приведена к апрелю 2019 г.

Расчет стоимости лекарственных препаратов производился исходя из утвержденных в государственном реестре предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 29 марта 2019 г.), а для препаратов, не включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных, – с учетом проведенных тендеров государственных закупок лекарственных средств в ФГБУ НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева за 2019 г, подробно цена на наиболее затратные лекарственные препараты представлена в табл. 1. Стоимость лабораторных, инструментальных исследований и стационарных услуг (расходы на питание, общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, прочие работы услуги и т.д.), затраты на оплату труда) была рассчитана в соответствии с утвержденным прейскурантом цен на медицинские услуги ФГБУ НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева за апрель 2019 г.

Таблица 1

## Цены на лекарственные препараты, учтенные в расчете

| МНН                                | Лекарственная форма  | Цена, руб. |
|------------------------------------|--|------------|
| <b>Специфическая терапия</b>       |  |            |
| Блинатумомаб                       | порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 35 мкг | 156 072    |
| Винкристин                         | раствор для внутривенного введения, 1 мг/мл, 5 мл                                    | 435        |
| Даунорубицин                       | лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 20 мг               | 167        |
| Дексаметазон                       | раствор для внутривенного и внутримышечного введения 4 мг/мл, 2 мл – ампулы (5)      | 11         |
| Метотрексат                        | раствор для инъекций 50 мг/5 мл, 5 мл  | 189        |
| Преднизолон                        | раствор для внутривенного и внутримышечного введения 30 мг/мл, 1 мл (5)              | 13         |
| Цитарабин                          | раствор для инъекций 20 мг/мл, 5 мл  | 556        |
| <b>Противоинфекционная терапия</b> |  |            |
| Амикацин                           | Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг/мл                       | 9194       |
| Амфотерицин В (липидный)           | концентрат для раствора для инфузий 5 мг/мл, 20 см <sup>3</sup>                      | 21 312     |
| Ацикловир                          | лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 0,25 г                            | 197        |
| Вориконазол                        | таблетки 200 мг, N 14  | 644        |
| Ванкомицин                         | лиофилизат для раствора для инфузий и приема внутрь, 1 г                             | 347        |
| Иммуноглобулин человека нормальный | раствор для инфузий 100 мг/мл, 100 мл  | 42 213     |
| Каспофунгин                        | лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 70 мг, 10 мл                       | 16 464     |
| Ко-тримоксазол                     | концентрат для приготовления раствора для инфузий, 96 мг/мл, 5 мл                    | 83         |
| Линезолид                          | раствор для инфузий, 2 мг/мл, 300 мл, №10  | 16 884     |

Окончание табл. 1

| МНН   | Лекарственная форма   | Цена, руб. |
|---|---|------------|
| Меропенем   | порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, 1 г – флаконы (10) | 7 916      |
| Метронидазол  | раствор для инфузий, 5 мг/мл, 100 мл  | 21         |
| Пиперациллин+[Тазобактам]   | порошок для раствора для инфузий 4 г + 0,5 г, № 10                                | 10 260     |
| Флуконазол  | раствор для инфузий 2 мг/мл, 100 мл, № 1  | 204        |
| Цефепим   | порошок для раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 1 000 мг,      | 197        |
| <b>Сопроводительная терапия</b>   |   |            |
| Аллопуринол   | таблетки 100 мг, 50 шт  | 94         |
| Аминокислоты для парентерального питания + Прочие препараты [Жировые эмульсии для парентерального питания + Декстроза + Минералы] | эмульсия для инфузий, 1026 мл – контейнеры трехкамерные «Биофин», №4              | 4 442      |
| Гранисетрон   | концентрат для раствора для инфузий, 1 мг/мл, фл., 3 мл                           | 1 364      |
| Декстроза   | раствор для инфузий, 5%, 500 мл № 10  | 200        |
| Ондансетрон   | раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 2 мг/мл, 4 мл – ампулы      | 117        |
| Калия хлорид  | концентрат для приготовления раствора для инфузий 40 мг/мл, 10 мл – ампулы (10)   | 82         |
| Натрия гидрокарбонат  | раствор для инфузий 5%, 200 мл – бутылки, № 28                                    | 843        |
| Натрия хлорид   | раствор для инфузий 0,9%, 1000 мл, бутылки ПЭ, № 10                               | 406        |

Согласно протоколу клинической апробации, пациенты проходили рандомизацию и получали индукцию в соответствии с протоколом лечения детей и подростков с острым лимфобластным лейкозом «ALL-MB 2015» [12]. Индукция представляла собой 36-дневный начальный этап терапии с ежедневными введениями дексаметазона в возрастающей дозе до достижения 6 мг/м<sup>2</sup>/сут., введениями даунорубина (двукратно за период) в дозе 45 мг/м<sup>2</sup>, еженедельными введениями винкристина в дозе 1,5 мг/м<sup>2</sup>, еженедельным проведением тройной интратекальной терапии, начиная с 1-го дня. Затем, после недельной паузы, в терапии следовал этап консолидации, длившийся 28 дней, на протяжении которого проводилась продленная непрерывная инфузия препарата блинатумаб. Первую неделю суточная доза составляла 5 мкг/м<sup>2</sup>/сут. (9 мкг/сут. при массе > 45 кг), последующие – 15 мкг/кг/м<sup>2</sup> (28 мкг/сут. при массе > 45 кг), общекурсовая доза составляла 350 мкг/м<sup>2</sup> (651 мкг при массе > 45 кг). Пациенты получали необходимое сопроводительное лечение, включающее антимикробную терапию и заместительную трансфузионную терапию, а также все лабораторно-диагностические, инструментальные исследования и манипуляции в полном соответствии с протоколом клинической апробации [2].

Группой сравнения выступали 54 модели пациентов в возрасте 8 лет, с массой тела 30 кг, BSA 1 м<sup>2</sup>, получавшие стационарное лечение на протяжении 70 дней. При этом сумма затрат на медицинскую помощь 54 пациентам составляла 215 208 090 руб. (рис. 1), а медиана расчетной стоимости затрат на медицинскую помощь одному пациенту составляла 3 985 335 руб. (рис. 2) [2].

Формирование базы данных и проведение статистического анализа осуществлялось при использовании программного обеспечения Microsoft Excel 2019 (Microsoft, США).

Категориальные переменные были представлены в виде частот (процентов). Непрерывные переменные были охарактеризованы посредством медианы

и интерквартильных интервалов. Сравнения групп проводились с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Значения  $p < 0,05$  считались статистически значимыми.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Характеристики возраста, массы тела, роста, площади поверхности тела (BSA), длительности стационарного пребывания и соотношения по полу пациентов исследуемой группы и группы контроля представлены в табл. 2. Сумма затрат на медицинскую помощь 54 пациентам составила 175 726 624 руб., что было ниже на 18,4%, чем изначальное расчетное значение (рис. 1).

Таблица 2

**Характеристики пациентов исследуемой группы и группы контроля**

| Показатели                    | Исследуемая группа | Группа контроля |
|-------------------------------|--------------------|-----------------|
| Возраст, лет                  | 3,9 (2,9–5,5)      | 8               |
| Масса тела, кг                | 16 (13,8–19,5)     | 30              |
| Рост, см                      | 104,5 (94,4–113,5) | 120             |
| BSA, м <sup>2</sup>           | 0,69 (0,62–0,78)   | 1               |
| Длительность пребывания, дней | 72 (70–76)         | 70              |
| Соотношение мальчики:девочки  | 1:1                | 1:1             |



Рис. 1. Суммарная стоимость затрат на медицинскую помощь 54 пациентам, руб.

Медиана стоимости затрат на медицинскую помощь одному пациенту по протоколу с использованием блинатумомаба составила 3 107 331 руб. (3 045 624–3 843 956) (рис. 2), что было достоверно ниже расчетных значений на 22% ( $p < 0,0001$ ). В структуре затрат были выделены следующие основные категории: стоимость стационарного пребывания, стоимость лабораторной и инструментальной диагностики, стоимость лекарственной терапии. В дальнейшем были проанализированы отдельные категории затрат на лекарства: специфическая терапия (противоопухолевые препараты, стероидные гормоны, применяемые по протоколу лечения, блинатумомаб), противомикробная терапия (антибактериальные, противовирусные, противогрибковые препараты, иммуноглобулин человека нормальный) и сопроводительная терапия (все прочие препараты, включая инфузионную терапию, парентеральное питание, анальгетическую терапию, гемотрансфузии, и т.д.).

Расчетная стоимость стационарных услуг (расходы на питание, общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, прочие работы услуги и т.д.), затраты на оплату труда) по протоколу клинической апробации была оценена в размере 20 339 руб. за один день пребывания, что составило 1 423 730 руб. за 70 дней. В исследуемой группе медиана стоимости стационарного пребывания была достоверно ниже ( $p < 0,0001$ ) и составляла 1 224 000 руб. (1 194 250–1 292 000) (рис. 3).

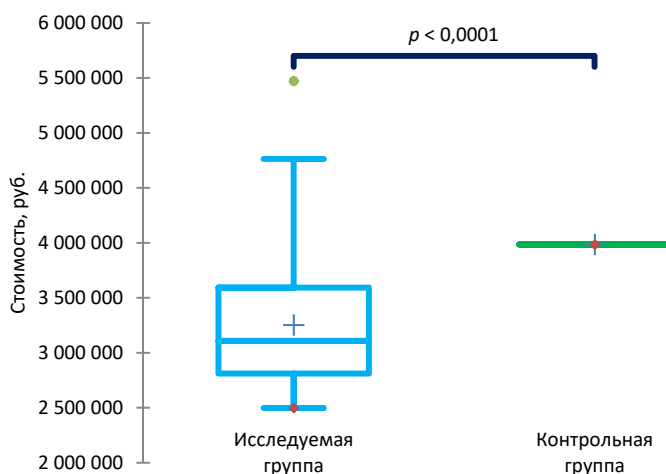


Рис. 2. Медиана стоимости затрат на медицинскую помощь одному пациенту, руб.

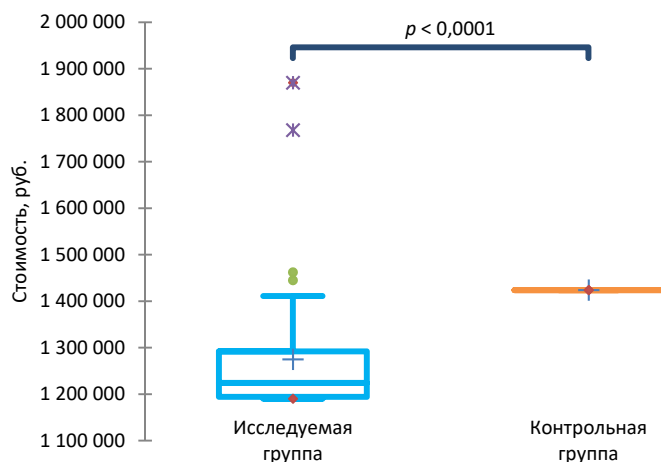


Рис. 3. Медиана стоимости затрат на стационарное пребывание, руб.

Сумма затрат на лабораторные и инструментальные исследования была оценена в группе контроля в размере 387 799 руб., в то время как в исследуемой группе ее медиана составляла 319 950 руб. (283 370–391 015) и была достоверно ниже ( $p < 0,0001$ ) (рис. 4).

В группе контроля на лекарственную терапию были выделены средства в размере 2 173 806 руб., в то время как медиана реальных затрат составила достоверно более низкое значение ( $p < 0,0001$ ), равное 1 499 812 руб. (1 290 103–1 851 118) (рис. 5). Медиана затрат была достоверно меньше для всех категорий ( $p < 0,0001$ ). Расчетное значение для специфической терапии составляло 1 669 740 руб., медиана затрат реальной практики оказалась равной 1 222 004 руб. (1 140 912–1 398 598) (рис. 6). На противомикробную терапию в группе контроля было потрачено 341 346 руб., а в исследуемой группе медиана затрат была равной 125 435 руб. (49 109–269 679) (рис. 7). Затраты на сопроводительную терапию в группе контроля составили 162 720 руб., а медиана затрат в исследуемой группе была 88 443 руб. (70 423–102 459) (рис. 8).

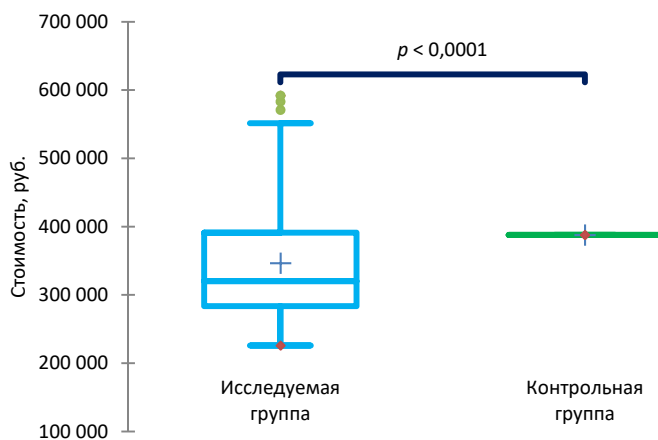


Рис. 4. Медиана стоимости затрат на лабораторные и инструментальные исследования, руб.

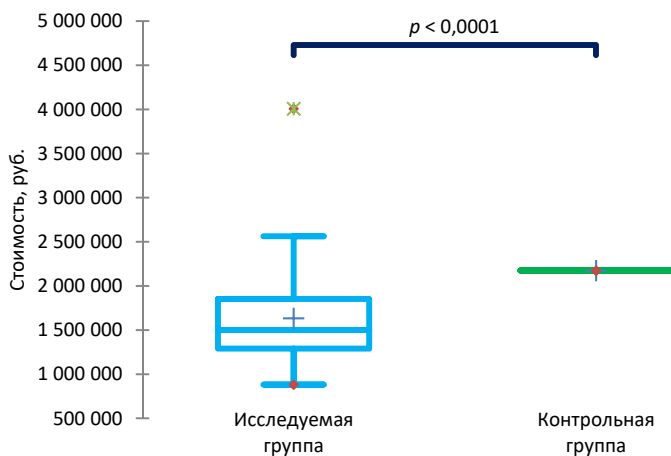


Рис. 5. Медиана стоимости затрат на лекарственную терапию, руб.

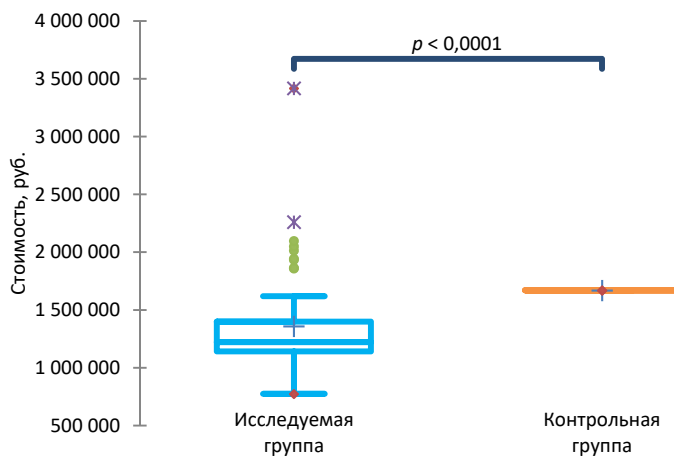


Рис. 6. Медиана стоимости затрат на специфическую терапию, руб.

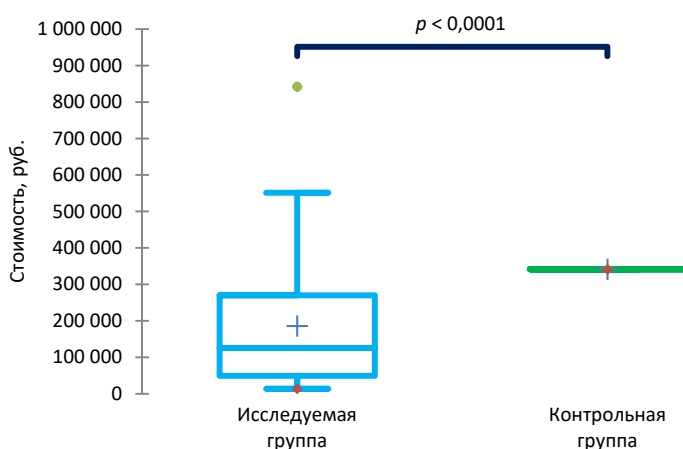


Рис. 7. Медиана стоимости затрат на противоиnфекционную терапию, руб.

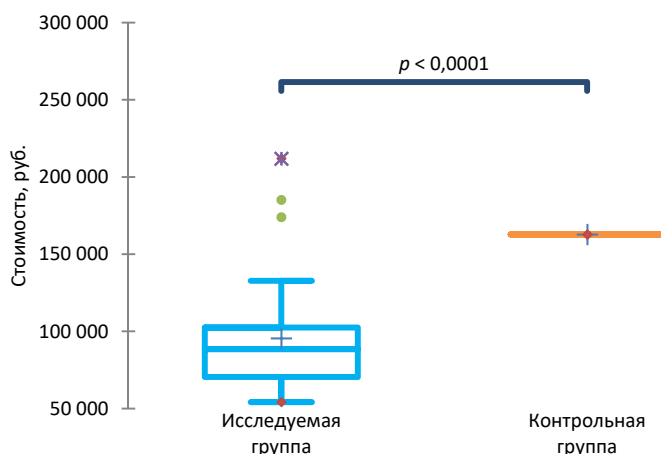


Рис. 8. Медиана стоимости затрат на сопроводительную терапию, руб.

Несмотря на то, что фактическая стоимость терапии пациентов оказалась ниже, чем это было рассчитано изначально, следует отметить несколько ключевых моментов, повлиявших на данные различия.

Во-первых, явно прослеживаются различия в массе и площади поверхности тела между обеими группами. Можно отметить, что пациенты исследуемой группы имели массу тела меньше практически в 2 раза, что повлияло в значительной степени на затраты на лекарственные препараты, традиционно рассчитываемые в педиатрии на массу тела. Для блинатумомаба значимые различия в назначенной дозе лекарственного средства были связаны также с меньшей площадью поверхности тела у пациентов исследуемой группы, поскольку этот препарат, так же как и химиопрепараты, назначался, основываясь на BSA. При этом значимо ниже были затраты на противоиnфекционную терапию среди пациентов исследуемой группы, что, вероятнее всего, объясняется низкой частотой и продолжительностью эпизодов инвазивных микозов, требующих назначения длительной и дорогостоящей антимикотической терапии.

Учитывая тот факт, что в исследовании участвовало большое число пациентов раннего возраста с медианой BSA  $0,69 \text{ м}^2$  и медианой массы тела 16 кг, эти показатели нельзя напрямую транслировать на модель «усредненного пациента». Наиболее зависимыми от таких показателей оказались затраты на лекарственную терапию, что потребовало дальнейшего пересчета. Для медианы затрат на специфическую терапию пересчет был произведен на BSA  $1 \text{ м}^2$ , а для медианы затрат на противoinфекционную и сопроводительную терапию на массу тела 30 кг. При данной коррекции получается сумма, равная  $1\,222\,004 / 0,69 + ((125\,435 + 88\,443) / 16 \times 30) = 2\,172\,42$  руб., что соответствовало медиане расчетных значений стоимости затрат на лекарственную терапию.

Во-вторых, среди пациентов группы контроля несколько выше была стоимость лабораторных и инструментальных исследований, что можно трактовать тем, что в реальной практике потребность в лабораторных анализах была ниже, особенно в период консолидации, что обусловлено необходимостью поддерживать непрерывную продленную инфузию блинатумомаба, в связи с чем ужесточаются критерии к необходимости проведения лабораторных исследований и их объема.

В-третьих, явно отмечается изменение структуры затрат: доля издержек, связанных со стационарным пребыванием, ниже среди пациентов исследуемой группы, что связано с тем, что стоимость одного дня стационарного пребывания согласно утвержденному прейскуранту НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева была равна 17 000 руб., что было ниже расчетных показателей на 16,5%.

При моделировании ситуации одной массы тела, BSA и равной стоимости затрат на стационарное пребывания в обеих группах медианы стоимости затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту в исследуемой и контрольной группе будут равными (3 715 992 руб. и 3 751 605 руб. соответственно).

**Выводы.** Стоимость реальной практики применения протокола терапии детей и подростков с первичным В-линейным острым лимфобластным лейкозом с применением комбинированной химио- и иммунотерапии на этапе индукции и консолидации ниже расчетной стоимости, что связано с меньшими затратами на стационарное пребывание, лабораторную и инструментальную диагностику, а также с ранним возрастом, низкой массой тела и BSA пациентов, включенных в протокол, по сравнению с расчетной стоимостью. После коррекции затрат на лекарственную терапию на  $1 \text{ м}^2$  и на 30 кг, а также при равной стоимости стационарного пребывания медиана стоимости затрат на медицинскую помощь одному пациенту в реальной практике полностью соответствует расчетным значениям.

#### Литература

1. Волкова А.П. Детские злокачественные новообразования и их учет: мировые и отечественные тенденции // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2020. Т. 7, № 3. С. 64–69.
2. Заявление о рассмотрении протокола клинической апробации [Электронный ресурс]. URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/047/040/original/2019-55-5.pdf?1566834521> (дата обращения 18.11.2023).
3. Карачунский А.И. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: критическое использование мирового опыта в России // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2011. Т. 10, № 2. С. 15–31.
4. Шифрин Ю. А. Обоснование рационального метода фармакоэкономической оценки эффективности применения препарата моноклональных антител в терапии острого лимфобластного



лейкоза у детей и подростков // Вестник биомедицина и социология. 2022. Т. 7, № 1. С. 13–21. DOI: 10.26787/nydha-2618-8783-2022-7-1-13-21.

5. *Burchenal J.H., Karnofsky D.A., Kingsley-Pillers E.M. et al.* The effects of the folic acid antagonists and 2,6-diaminopurine on neoplastic disease, with special reference to acute leukemia. *Cancer*, 1951, vol. 4. (3), pp. 549–569.

6. *Delea T.E., Amdahl J., Boyko D. et al.* Cost-effectiveness of blinatumomab versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory Philadelphia-chromosome-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia from a US payer perspective. *Journal of Medical Economics*, 2017, vol. 20(9), pp. 911–922.

7. *Delea T.E., Zhang X., Amdahl J. et al.* Cost Effectiveness of Blinatumomab Versus Inotuzumab Ozogamicin in Adult Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in the United States. *PharmacoEconomics*, 2019, vol. 37(9), pp. 1177–1193.

8. *Frei E., Freireich E., Gehan E. et al.* Studies of Sequential and Combination Antimetabolite Therapy in Acute Leukemia: 6-Mercaptopurine and Methotrexate. *Blood*, 1961, vol. 18(4), pp. 431–454.

9. *Gökbuget N., Stanze D., Beck J. et al.* Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood*, 2012, vol. 120(100), pp. 2032–2041.

10. *Hunger S.P.* Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *The New England Journal of Medicine*, 2015, vol. 373 (16), pp. 1541–1552.

11. *Inaba H.* Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Medicine*, 2021, vol. 10 (9), p. 1926.

12. *Karachunskiy A.I.* Moscow-Berlin 2015 Multicenter Randomized Study for Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children, Adolescents and Young Adults. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03390387> (Accessed Date: 2023, June 14).

13. *Liu L., Villavicencio F., Yeung D. et al.* National, regional, and global causes of mortality in 5–19-year-olds from 2000 to 2019: a systematic analysis. *The Lancet. Global Health*, 2022, vol. 10(3), pp. e337–e347.

14. *Pui C.-H., Mullighan C.G., Evans W.E., Relling M.V.* Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood*, 2012, vol. 120(6), pp. 1165–1174.

15. *Ribera J.-M.* Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 2009, vol. 23 (5), pp. 1033–1042.

---

**ШИФРИН ЮРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ** – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной и клинической фармакологии, врач-клинический фармаколог, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, Россия, Москва ([doc.shifrin@gmail.com](mailto:doc.shifrin@gmail.com); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0053-0146>).

**ТУЗОВА ЕЛИЗАВЕТА АЛЕКСАНДРОВНА** – врач гематолог, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, Россия, Москва ([tuzovaelizaveta97@gmail.com](mailto:tuzovaelizaveta97@gmail.com); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7844-9858>).

**МАХРОВА АННА АЛЕКСАНДРОВНА** – лаборант лаборатории молекулярной и клинической фармакологии, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, Россия, Москва ([anna.mahrova@fnkc.ru](mailto:anna.mahrova@fnkc.ru)).

**ШУТОВА АЛЕКСАНДРА ДМИТРИЕВНА** – врач гематолог, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, Россия, Москва ([alexshutova12@gmail.com](mailto:alexshutova12@gmail.com); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1814-6772>).

**БЛИНОВ ДМИТРИЙ СЕРГЕЕВИЧ** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом молекулярной и клинической фармакологии, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, Россия, Москва ([dmitriy.blinov@fccho-moscow.ru](mailto:dmitriy.blinov@fccho-moscow.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8385-4356>).

**КАРАЧУНСКИЙ АЛЕКСАНДР ИСААКОВИЧ** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора–директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, Россия, Москва ([alexandr.Karachunski@fccho-moscow.ru](mailto:alexandr.Karachunski@fccho-moscow.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-198X>).

---

Yuriy A. SHIFRIN, Elizaveta A. TUZOVA, Anna A. MAHROVA,  
Alexandra D. SHUTOVA, Dmitry S. BLINOV, Aleksandr I. KARACHUNSKIY

### THE COST OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA TREATMENT IN CHILDREN USING COMBINED CHEMOTHERAPY AND IMMUNOTHERAPY: COMPARISON OF ESTIMATED AND REAL VALUES

**Key words:** pharmacoeconomics, acute lymphoblastic leukemia, Blinatumomab, monoclonal antibodies, pediatrics, hematology.

Acute lymphoblastic leukemia is the most common pediatric cancer. The effectiveness of modern therapy protocols makes it possible to cure over 80% of children, and one of the advanced treatment methods is the use of monoclonal antibodies. Using the example of adult patients in the United States, the economic effectiveness of this innovative treatment strategy was proven, while no similar studies have been conducted in children with primary acute lymphoblastic leukemia.

**The aim of the study** was to determine the real cost of therapy for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia according to the protocol using combined chemotherapy and immunotherapy at the stages of induction and consolidation.

**Materials and methods.** The study included data from 54 patients (the study group) who received therapy using this method, taking into account indicators of direct medical and non-medical costs. The control group included 54 patient models corresponding to the initial estimated parameters when planning the protocol (body weight 30 kg, body surface area 1 m<sup>2</sup>).

**Research results.** The median of real cost for providing medical care to one patient in the study group was 22% lower than the estimated cost. In its structure, the values of the median costs for inpatient stay, for instrumental and laboratory studies, as well as for drug therapy turned out to be lower. Since younger patients were included in the study group, the cost of drug therapy was recalculated to the calculated patient model, which equalized the median cost of drug therapy for the study and control groups. In a situation with equal characteristics of patients, as well as with the same cost of a day of inpatient stay, the median real cost of providing medical care to one patient in the study group corresponded to the estimated values.

**Conclusions.** The median cost of medical care for patients with acute lymphoblastic leukemia according to the protocol using combined chemotherapy and immunotherapy in the study group was 22% lower than the estimated values. The actual practice of using the protocol for an average patient model with an equal cost of inpatient stay fully corresponded to the estimated values of the protocol.

#### References

1. Volkova A.R., Vakhitov K.M., Kumirova E.V. *Detskie zlokachestvennye novoobrazovaniya i ikh uchety mirovye i otechestvennye tendentsii* [Children's malignancies and their accounting: global and domestic trends]. *Rossiiskii zhurnal detskoj gematologii i onkologii (RZhDGiO)*, 2020, vol. 7(3), pp. 64–69.
2. *Zayavlenie o rassmotrenii protokola klinicheskoi aprobatsii* [Application for consideration of the protocol of clinical approbation] Available at: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/047/040/original/2019-55-5.pdf?1566834521> (Accessed 18 November 2023).
3. Karachunsky A.I. *Evolutsiya lecheniya ostrogo limfoblastnogo leikoza u detei: kriticheskoe ispol'zovanie mirovogo opyta v Rossii* [Evolution of therapy for acute lymphoblastic leukemia in children: critical use of experience, gained in the world, in Russia]. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*, 2011, vol. 10(2), pp. 15–31.
4. Shifrin I.A. *Obosnovanie ratsional'nogo metoda farmakoeconomicheskoi otsenki effektivnosti primeneniya preparata monoklona'nykh antitel v terapii ostrogo limfoblastnogo leikoza u detei i podrostkov* [Appropriate method for pharmacoeconomic analysis of monoclonal antibodies efficacy in children with acute lymphoblastic leukemia]. *Vestnik biomeditsina i sotsiologiya*, 2022, vol. 7(1), pp. 13–21. DOI: 10.26787/nydha-2618-8783-2022-7-1-13-21.
5. Burchenal J.H., Karnofsky D.A., Kingsley-Pillers E.M. et al. The effects of the folic acid antagonists and 2,6-diaminopurine on neoplastic disease, with special reference to acute leukemia. *Cancer*, 1951, vol. 4. (3), pp. 549–569.
6. Delea T.E., Amdahl J., Boyko D. et al. Cost-effectiveness of blinatumomab versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory Philadelphia-chromosome-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia from a US payer perspective. *Journal of Medical Economics*, 2017, vol. 20(9), pp. 911–922.
7. Delea T.E., Zhang X., Amdahl J. et al. Cost Effectiveness of Blinatumomab Versus Inotuzumab Ozogamicin in Adult Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in the United States. *PharmacoEconomics*, 2019, vol. 37(9), pp. 1177–1193.

8. Frei E., Freireich E., Gehan E. et al. Studies of Sequential and Combination Antimetabolite Therapy in Acute Leukemia: 6-Mercaptopurine and Methotrexate. *Blood*, 1961, vol. 18(4), pp. 431–454.
9. Gökbüget N., Stanze D., Beck J. et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood*, 2012, vol. 120(100), pp. 2032–2041.
10. Hunger S.P. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *The New England Journal of Medicine*, 2015, vol. 373 (16), pp. 1541–1552.
11. Inaba H. Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Medicine*, 2021, vol. 10 (9), p. 1926.
12. Karachunskiy A.I. Moscow-Berlin 2015 Multicenter Randomized Study for Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children, Adolescents and Young Adults. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03390387> (Accessed Date: 2023, June 14).
13. Liu L., Villavicencio F., Yeung D. et al. National, regional, and global causes of mortality in 5–19-year-olds from 2000 to 2019: a systematic analysis. *The Lancet. Global Health*, 2022, vol. 10(3), pp. e337–e347.
14. Pui C.-H., Mullighan C.G., Evans W.E., Relling M.V. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood*, 2012, vol. 120(6), pp. 1165–1174.
15. Ribera J.-M. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 2009, vol. 23 (5), pp. 1033–1042.

---

**YURIY A. SHIFRIN** – Junior Research Fellow, Department of Clinical and Molecular Pharmacology, Dmitry Rogachev National Research Medical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Russia, Moscow (doc.shifrin@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0053-0146>).

**ELIZAVETA A. TUZOVA** – Hematologist, Dmitry Rogachev National Research Medical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Russia, Moscow (tuzovaelizaveta97@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7844-9858>).

**ANNA A. MAHROVA** – Laboratory Scientist, Laboratory of Molecular and Clinical Pharmacology, Dmitry Rogachev National Research Medical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Russia, Moscow (anna.mahrova@fnkc.ru).

**ALEXANDRA D. SHUTOVA** – Hematologist, Dmitry Rogachev National Research Medical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Russia, Moscow (alexshutova12@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1814-6772>).

**DMITRY S. BLINOV** – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Molecular and Clinical Pharmacology, Dmitry Rogachev National Research Medical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Russia, Moscow (dmitriy.blinov@fccho-moscow.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8385-4356>).

**ALEKSANDR I. KARACHUNSKIY** – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Molecular and Clinical Pharmacology, Dmitry Rogachev National Research Medical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Russia, Moscow (alexandr.karachunski@fccho-moscow.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-198X>).

---

**Формат цитирования:** Шифрин Ю.А., Тузова Е.А., Махрова А.А., ШUTOVA А.Д., Блинов Д.С., Карачунский А.И. Стоимость терапии острого лимфобластного лейкоза у детей с применением комбинированной химио- и иммунотерапии: сравнение расчетных и реальных значений [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2024. – № 1. – С. 38–49. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/1/4>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-1-38-49.

## ПОГРАНИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ. МЕДИЦИНСКАЯ И ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

**Ключевые слова:** опухоль яичника, пограничная опухоль яичника, реабилитация, медико-психологическая реабилитация, депрессия, зависимое поведение.

Опухоли яичников – наиболее частые заболевания женской половой системы, которые требуют комплексного лечения. Любые опухолевые заболевания часто вызывают негативные последствия для психического здоровья. Чтобы предотвратить нежелательные психические реакции у пациенток, перенесших такое заболевание, необходимо применять реабилитационные мероприятия. Методы восстановительного лечения ускоряют регенерацию функций организма, уменьшают частоту проявления осложнений, тем самым улучшая прогноз заболевания.

**Цель исследования** – изучение влияния медико-психологической реабилитации на качество жизни больных, перенесших пограничную опухоль яичников.

**Материалы и методы.** Важное значение в восстановлении пациенток с пограничными опухолями яичников имеет медико-психологическая реабилитация, которая состоит из комплекса мероприятий. Эти методы помогают быстрее справиться с неприятными и неблагоприятными симптомами, вызванными заболеванием. В данной работе был проведен медико-психологический мониторинг 30 пациенток, средний возраст 28 лет, у всех пациенток был выставлен диагноз – пограничная опухоль яичника.

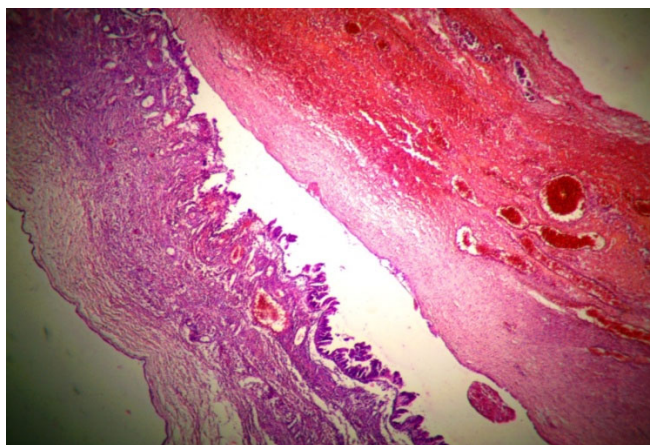
**Результаты исследования.** Установлено, что у пациенток с пограничными опухолями яичников, которые проходили комплексные восстановительные мероприятия, улучшалось качество жизни, а также уменьшался риск возникновения психических расстройств. Для оценки результатов впервые была использована анкета под названием «Шкала оценки тяжести риска формирования зависимого поведения у больных с пограничной опухолью яичников».

**Выводы.** Пациентки, которые перенесли пограничную опухоль яичника и прошли курс медико-психологической реабилитации, лучше адаптируются ко всем сферам повседневной жизни. Различные методики, предназначенные для работы со стрессом, значимо улучшают качество жизни пациенток. После проведенного комплекса восстановительных мероприятий риск возникновения психических расстройств минимальный. У таких пациенток не наблюдалось проявлений тревоги и депрессии.

**Введение.** Пограничные опухоли яичников – это такие опухоли, у которых в гистологической структуре присутствует атипичный пролиферирующий эпителий [4]. Именно поэтому пограничные опухоли яичников располагаются на особенной нише между доброкачественными и злокачественными образованиями (рисунок). У этих образований есть признаки и доброкачественных, и злокачественных опухолей [2]. Главная отличительная особенность пограничных опухолей яичников, например, от злокачественных образований – это то, что эти опухоли имеют хороший прогноз [14]. Но, в отдельных случаях, эти образования могут перерождаться в злокачественную опухоль, чаще всего в высокодифференцированный рак яичников, для которого характерно агрессивное течение болезни [11].

Любые опухолевые заболевания часто вызывают негативные последствия для психического здоровья [5]. Узнать подобный диагноз – это психологическая травма, так как практически всегда такое заболевание связывается с ранней смертью,

тяжелым, длительным лечением и страхом возникновения повторного опухолевого процесса [8]. Итак, наличие опухоли – это стресс, который приводит к возникновению депрессии и тревоги, посттравматическому стрессовому расстройству [3]. У каждого третьего пациента наблюдаются эмоциональные нарушения. Частота возникновения депрессии составляет около 17% среди больных, у 45% – встречается тревожное состояние [1].



Пограничная опухоль яичника.

На иллюстрации представлен гистологический препарат среза пограничной опухоли яичника. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×40

Проведение реабилитационных мероприятий у пациенток, перенесших такое заболевание, имеет очень важное значение, поэтому данная тема актуальна. Так как реабилитация после перенесенной болезни в значительной степени ускоряет восстановление функций организма, уменьшает частоту появления осложнений и положительно влияет на прогноз заболевания [12]. Основная роль в восстановлении пациенток с пограничными опухолями яичников принадлежит медико-психологической реабилитации. Медико-психологическая реабилитация состоит из комплекса различных мероприятий, которые предназначены для того, чтобы как можно быстрее побороть неприятные и неблагоприятные симптомы, вызванные заболеванием [7].

У таких пациенток могут возникать нарушения анатомо-физиологических функций, появляются психологические проблемы, вследствие этого встает вопрос о необходимости снова строить отношения в семье и на работе. Соответственно, у больных значительно снижается качество жизни и может возникнуть социальная дезадаптация [10]. Поэтому все пациентки онкогинекологического профиля, в том числе и больные пограничной опухолью яичников, нуждаются в последующей медико-психологической поддержке после проведенного противоопухолевого лечения [16]. Безусловно, что содействие и помощь в адаптации к новому состоянию – основная задача медико-психологической реабилитации. Поэтому очень важно начинать мероприятия по реабилитации как можно раньше.

**Цель исследования** – изучение влияния различных методов медико-психологической реабилитации на качество жизни больных, перенесших пограничную опухоль яичников.

**Материалы и методы исследования.** В настоящей статье описывается медико-психологический мониторинг 30 пациенток с перенесенной пограничной опухолью яичника. Проведён анализ историй болезни пациенток: принципиальных различий по клиническим признакам заболевания, сопутствующей патологии между больными выявлено не было.

В данном исследовании был проведен медико-психологический мониторинг 30 пациенток, средний возраст 28 лет, у всех пациенток был выставлен диагноз – пограничная опухоль яичника.

Больные были поделены на две группы (по 15 пациенток в каждой группе): первая группа – пациентки получали комплекс процедур медико-психологической реабилитации в течение 1 года; вторая группа – пациентки, которым не проводились мероприятия медико-психологической реабилитации. Универсальными для пациенток обеих групп исследования были предписания информационного и психологического характера (например, первичная консультация психолога, рекомендации по питанию, предоставление материалов по лечебной физкультуре).

В комплекс мероприятий медико-психологической реабилитации, которые проводились пациенткам из первой группы, входили механические методы, информационно-просветительские программы для пациенток, дистанционная психологическая поддержка, пребывание на лечении в учреждениях санаторно-курортного типа, методы психологической реабилитации.

К механическим методам относятся регулярные занятия лечебной гимнастикой, массаж, контроль массы тела, кинезиотейпирование.

Психологическая реабилитация у пациенток с пограничными опухолями яичников – одно из наиболее важных направлений в восстановлении после болезни. К ней относятся различные направления, такие как поведенческая терапия, групповая психотерапия, арт-терапия, танцевально-двигательная терапия, психологическое консультирование [6]. Активная психологическая реабилитация в течение всего лечения должна проводиться всем пациенткам.

Пациенткам из первой группы проводилась арт-терапия. Этот метод помогает женщинам расширить свои творческие возможности, улучшить самооценку и принять себя. Разрядке подавляемых и негативных эмоций содействует процесс увлечения искусством. Таким образом, происходит воздействие на когнитивные функции, чувственное восприятие и тактильную чувствительность [9]. Также происходит переоценка событий в жизни и формируются более совершенные механизмы психологической защиты. Арт-терапия – это одно из направлений в психологической реабилитации. Основная цель этого метода – избавление от чувства тревоги, страха, от неприятных эмоций. Способы арт-терапии снижают психоэмоциональное напряжение и увеличивают стрессоустойчивость. У больных с опухолевыми заболеваниями арт-терапия способствует уменьшению проявлений эмоциональных расстройств, также происходит активация жизненной энергии. Тем самым качество жизни пациенток значительно повышается.

В исследовании участвовали 15 пациенток, средний возраст 28 лет, которые лечили пограничную опухоль яичника. В процессе медико-психологической реабилитации у пациенток использовалась арт-терапия. Занятия начались сразу после проведенного лечения пограничной опухоли яичников. Продолжительность

одного отдельного занятия арт-терапии достигала 60 мин, каждой пациентке было проведено 6 занятий. Чтобы установить наличие нарушений эмоционального фона, использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Анкетирование пациенток по шкале HADS проходило 2 раза: во время курса лечения пограничной опухоли яичников и после проведения сеансов арт-терапии. Для оценки полученных результатов проводился общий подсчет набранных баллов. Затем применялся *t*-критерий Стьюдента, чтобы провести сравнительный анализ полученных данных. В результатах отображены средняя арифметическая величина (*M*) и ошибка средней арифметической (*m*) соответственно ( $M \pm m$ ).

Танцевально-двигательная терапия – способ и физической, и эмоциональной реабилитации. Данный метод прост и доступен в применении для всех женщин и любого возраста. Сама методика предполагает комплексный подход, потому что включает в себя различные аспекты психологической реабилитации. Это и подходы поведенческой терапии, также элементы психодинамической и телесно-ориентированной терапии [15]. Помимо этого, данная техника содержит направление физической реабилитации, а именно лечебную гимнастику или лечебную физическую культуру, которая не теряет своей актуальности. Терапия проводится индивидуально либо в формате групповых тренировок.

Таким образом, у пациенток с пограничными опухолями яичников, которые проходили комплексные восстановительные мероприятия, улучшалось качество жизни, а также уменьшался риск возникновения психических расстройств [13].

Для оценки результатов проводимых реабилитационных мероприятий впервые была использована анкета (таблица) под названием «Шкала оценки тяжести риска формирования зависимого поведения у больных с пограничной опухолью яичников».

**Анкета «Шкала оценки тяжести риска формирования зависимого поведения у больных с пограничной опухолью яичников»**

| № | Вопрос  | Варианты ответов   |  |   |
|---|---|--|--|---|
| 1 | Осознаёте ли вы свою проблему (иными словами, есть ли у вас какая-либо зависимость)?  | да, четко осознаю и хотелось бы ее решить  | да, проблема есть, но она мне не мешает  | нет, у меня все хорошо  |
| 2 | Хотите ли решить свою проблему (избавиться от своей зависимости)?   | да, но не знаю, с чего начать  | да, хотелось бы, но считаю, что она может решиться сама                          | нет, меня и так все устраивает  |
| 3 | Как вы считаете, почему у вас появилась эта проблема (развилось зависимое поведение)?   | мне стало скучно, нет радости в жизни, ничего не приносит мне удовольствие           | по инерции, ведь я не вижу в этой проблеме чего-то такого, что вредит моей жизни | я не представляю свою жизнь без неё, хотя иногда думаю, что так нельзя      |
| 4 | Представьте, случилось что-то, что вам никак нельзя делать то, что вы сейчас любите, что вы будете делать?                      | найду себе новое увлечение   | ничего, нельзя, так нельзя, я буду считать часы и минуты, когда можно будет      | я буду искать разные возможности, чтобы скорее начать делать, то, что люблю |
| 5 | Вы захотели решить свою проблему, как вы это представляете?   | считаю, что каждый человек должен решить это сам для себя                            | я хочу, чтоб мне помогли в этом  | я не хочу ее решать   |
| 6 | Ваша проблема (зависимость) иногда поглощает вас, и вы можете сделать больно себе и окружающим. Какие ваши чувства после этого? | угрызение совести, стыд, но вы каждый раз себя уверяете – этого больше не произойдет | у меня нет определенных эмоций по этому поводу, как вышло, так вышло             | я иногда понимаю, что это неправильно, но сделать ничего не могу (не хочу)  |

Окончание таблицы

| №  | Вопрос  | Варианты ответов   |   |   |
|----|---|--|---|---|
| 7  | Ваша проблема (на самом деле) – это:  | следствие пониженного настроения, тревог                 | отдых от мрачных мыслей   | единственное удовольствие в жизни         |
| 8  | Ваша проблема (какой бы вы хотели ее видеть) – это:                                       | избавление от тревоги, нехороших мыслей                  | приятное времяпрепровождение  | получение удовольствия                    |
| 9  | Многие люди имеют ту же проблему, что и у вас, у них все хорошо. Ваши чувства?            | испытываю радость за них                                 | безразличие, пример моего окружения никак не повлияет на меня                         | меня иногда посещает чувство зависти им   |
| 10 | Почему я не могу избавиться от своей проблемы (зависимости)?                              | я хочу прекратить это, но по каким-либо причинам не могу | я не представляю, как это сделать, мне кажется, я не смогу это сделать самостоятельно | не хочу, мне нравятся                     |
| 11 | Замечаете ли вы, что «ваше увлечение» иногда вытесняет все остальные сферы в вашей жизни? | да, иногда   | скорее всего, нет, но у меня есть чувство, что я живу не своей жизнью                 | нет, не вытесняет                         |
| 12 | На ваш взгляд, основная причина возникновения у вас зависимости?                          | подавление чувства страха и тревоги                      | подавленность, желание поднять себе настроение  | мне ничто больше не приносит удовольствия |
| 13 | Вы счастливы?   | не всегда, чувство страха и тревоги не покидает меня     | нет, я чувствую, что так быть не должно, я не на своём месте                          | нет, мне практически ничего неинтересно   |
|    | Количество баллов за выбранный ответ  | 1 балл   | 2 балла   | 3 балла                                   |

Данная анкета была использована у пациенток, которым не проводились мероприятия медико-психологической реабилитации. Так как именно у этих пациенток наблюдались изменения в психологической и эмоциональной сфере, такие как снижение или резкие перемены настроения, депрессия, потерянности, отсутствие интересов в жизни, элементы зависимого поведения.

Анкета разработана автором данной статьи. Соответственно, данная методика предназначена для определения риска развития каких-либо видов зависимостей на фоне депрессивного состояния у пациенток, перенесших пограничную опухоль яичников. К анкете прилагается методика обработки и интерпретации результатов.

Отличительной особенностью данной анкеты является то, что пациент не тратит много времени на заполнение анкеты, в среднем 10–15 мин. В анкете содержится 13 вопросов, на которые нужно ответить одним из перечисленных предложений, которое наиболее близко пациенту и отражает его внутреннее состояние. На каждый вопрос предлагаются три варианта ответа, за каждый из которых ставится фиксированный балл. По окончании анкетирования баллы суммируются, затем результаты интерпретируются.

Интерпретация результатов:

12–15 баллов – легкая степень проявления зависимого поведения.

16–25 баллов – этап формирования зависимости.

26–36 баллов – зависимое поведение.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Благодаря динамическому мониторингу пациенток, перенесших пограничную опухоль яичника, выявлено, что пациентки, которые проходили комплекс мероприятий по реабилитации, имели благоприятные изменения и психического, и соматического статуса.



У пациенток отмечено уменьшение головных болей, раздражительности, снятия симптомов тревоги и депрессии. Существенное значение в реализации перечня восстановительных мероприятий имела физическая реабилитация, включающая комбинацию аэробной и анаэробной нагрузки, санаторно-курортная реабилитация, а также нейропсихологическая реабилитация с участием медицинского психолога. Эти способы направлены на улучшение качества жизни пациенток, стабилизацию настроения, уменьшения степени тревожности, депрессии. Благоприятное течение основного заболевания отмечалось у пациенток обеих групп наблюдения.

Внезапный и острый стресс у пациенток обусловлен знанием выставленного диагноза, он характеризуется тем, что может вызывать психические расстройства, такие как депрессия. Для депрессии характерны подавленное состояние, сужение круга интересов, отсутствие способности получать удовольствие, это может сопровождаться низкой самооценкой, нарушением сна, потерей аппетита, возникают утомляемость, плохая концентрация внимания. Депрессия может нарушать привычный уклад жизни, мешать работе и учебе. В наиболее тяжелых случаях депрессия может приводить к формированию зависимого поведения.

Все пациентки, которые не проходили комплекс мероприятий по медико-психологическому восстановлению, имели признаки субклинически или клинически выраженной депрессии и тревоги. Для оценки использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Наоборот, у пациенток, прошедших комплекс восстановительных мероприятий, признаков депрессии и тревоги не выявлено (количество баллов по HADS от 0 до 7).

Согласно результатам опроса HADS после проведения курса арт-терапии отмечено уменьшение уровня тревоги у пациенток с  $11,1 \pm 2,15$  до  $7,3 \pm 2,0$  балла. Обнаружено наличие достоверных различий между указанными группами ( $t$ -критерий Стьюдента = 4,0,  $p < 0,001$ ). Это доказывают и положительные изменения психического статуса пациенток: наблюдаются улучшение самочувствия, снижение психоэмоционального напряжения, значительное уменьшение симптомов апатии, тревоги и депрессии. Таким образом, полученные данные говорят об эффективности применения метода арт-терапии в реабилитации пациенток с пограничными опухолями яичников.

Также было важно оценить степень тяжести депрессии, установить риск развития зависимого поведения и вовремя предотвратить его, например, помимо использования когнитивно-поведенческой терапии, добавить к лечению медикаментозную терапию депрессий. В мире существует большое количество видов зависимого поведения: употребление алкоголя, зависимость от азартных игр, пищевая зависимость (анорексия, булимия), трудовая, спортивная, мобильная зависимость, шопоголизм, болезненная влюбленность (или нездоровые отношения), зависимость от компьютеров, интернет-зависимость.

В результате исследования установлено, что у пациенток из второй группы можно заподозрить возникновение депрессии после проведенного лечения пограничной опухоли яичника. Процент респондентов, имеющих признаки тревоги и депрессии (участницы, набравшие 8 баллов и больше по HADS), составляет 93%. По результатам анкетирования выявлено, что у пациенток, уже имеющих депрессию, возрастал риск возникновения зависимого поведения – наблюдались в  $93,4\% \pm 0,2$  случая (все участницы подписали добровольное информированное согласие). После подсчета баллов, интерпретации

результатов (см. таблицу) установлено, что у 6,6% набрано менее 12 баллов (нет нарушений), у 53,3% опрошенных имеется легкая степень проявления зависимого поведения, 26,6% респондентов находятся на этапе формирования зависимости и 13,3% анкетированных пациенток имели признаки зависимого поведения.

Соответственно, большая часть пациенток (более 50%) имеет легкие нарушения, что говорит о целесообразности применения комплексного подхода медико-психологической реабилитации сразу после оперативного или радикального лечения. Это поможет предотвратить возникновение психических расстройств у пациенток. В то же время медико-психологическая реабилитация оправдана на любом этапе послеоперационного лечения, так как существует возможность скорректировать уже имеющиеся нарушения. Это позволит уменьшить риск проявления депрессии, возникновения зависимого поведения и улучшить качество жизни пациенток. В любом случае начало реабилитационных мероприятий предполагает улучшение прогноза заболевания и увеличивает шансы на полное выздоровление пациенток.

**Выводы.** Пациентки, которые перенесли пограничную опухоль яичника и прошли курс медико-психологической реабилитации, лучше адаптируются ко всем сферам повседневной жизни. Различные методики, предназначенные для работы со стрессом, значимо улучшают качество жизни пациенток. После проведенного комплекса восстановительных мероприятий риск возникновения психических расстройств сводится к минимуму. У таких пациенток не наблюдалось проявлений тревоги и депрессии.

Больные, которым не применялся комплекс мероприятий медико-психологической реабилитации, имели признаки депрессии и тревоги. Эти симптомы, в свою очередь, почти в ста процентах случаев, приводили к возникновению зависимого поведения, для оценки проявлений которого впервые была использована анкета под названием «Шкала оценки тяжести риска формирования зависимого поведения у больных с пограничной опухолью яичников». Эти нарушения также корригировались различными методами медико-психологической реабилитации.

Пациентки, перенесшие пограничную опухоль яичника и прошедшие программу арт-терапии, приспосабливаются к жизненным условиям лучше. Этот метод, направленный на снижение уровня тревоги и депрессии, а также на борьбу со стрессом, улучшает качество жизни пациенток. Поэтому арт-терапию необходимо использовать в комплексе проводимой больным медико-психологической реабилитации.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Литература

1. Блинков А.Н. Депрессия и рак: основные направления международных исследований // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2020. № 2. С. 16–25. DOI: 10.31363/2313-7053-2020-2-16-25.
2. Давыдова И.Ю. Серозные пограничные опухоли яичников: клинко-морфологические особенности, лечение, прогноз: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2018. С. 1-347.
3. Дистресс у больных раком яичников / Г.П. Генс, Н.А. Сирота, И.Н. Олейникова и др. // Доктор.Ру. 2018. № 2. С. 59–62.
4. Ожиганова И.Н. Морфология рака яичников в классификации ВОЗ 2013 года // Практическая онкология. 2014. Т. 15, № 4. С. 140–142.

5. Солопова А.Г., Идрисова Л.Э., Власина А.Ю., Москвичёва В.С. Возможности восстановления сексуальной функции у женщин репродуктивного возраста после лечения рака эндометрия и пограничных опухолей яичников // *Врач*. 2018. № 29(10). С. 16–20.
6. Степанова А.М., Мерзлякова А.М., Ткаченко Г.А., Кашия Ш.Р. Физиотерапия, механотерапия и психотерапия в онкологии // *Вестник восстановительной медицины*. 2016. № 5(75). С. 42–46.
7. Gerber L.H., Hodsdon B., Comis L.E. et al. A Brief Historical Perspective of Cancer Rehabilitation and Contributions. *From the National Institutes of Health*, 2017, no. 9, pp. 297–304.
8. Guo Y., Fu J.B., Guo H. et al. Postacute care in cancer rehabilitation. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics*, 2017, no. 28(1), pp. 19–34.
9. Huss E., Samson T. Drawing on the Arts to Enhance Salutogenic Coping With Health-Related Stress and Loss. *Front Psychol*, 2018, no. 25(9), pp. 12–16. DOI: 10.3389/fpsyg.2018.01612.
10. Klügel S., Lücke C., Meta A. et al. Concomitant psychiatric symptoms and impaired quality of life in women with cervical cancer: a critical review. *Int J Womens Health*, 2017, no. 9, pp. 795–805.
11. Kroeger P.T. Pathogenesis and heterogeneity of ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2017, vol. 29(1), pp. 35–39.
12. Leclerc A.F., Foidart-Dessalle M., Tomasella M. et al. Multidisciplinary rehabilitation program after breast cancer: benefits on physical function, anthropometry and quality of life. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2017, no. 53, pp. 633–642.
13. Maltser S., Cristian A., Silver J.K. et al. A Focused Review of Safety Considerations in Cancer Rehabilitation. *The journal of injury, function, and rehabilitation*, 2017, no. 9, pp. 415–428.
14. Rasmussen E.L.K., Hannibal C.G., Dehlendorff C. Parity, infertility, oral contraceptives, and hormone replacement therapy and the risk of ovarian serous borderline tumors: A nationwide case-control study. *Gynecol Oncol*, 2017, no. 144(3), pp. 571–576. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.01.002.
15. Thornquist C. The potential of dance: Reducing fashion consumption through movement therapy. *Journal of Cleaner Production*, 2018, vol. 183, pp. 824–830.
16. Weis J., Giesler J.M. Rehabilitation for Cancer Patients. *Psycho-Oncology*, 2017, no. 1, pp. 105–122.

---

ГОЗМАН ЕЛЕНА СЕРГЕЕВНА – аспирантка кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, Кировский государственный медицинский университет, Россия, Киров (alenablumar@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6516-0322>).

---

Elena S. GOZMAN

#### BORDERLINE OVARIAN TUMORS. MEDICAL AND PSYCHOLOGICAL REHABILITATION

**Key words:** ovarian tumor, borderline ovarian tumor, rehabilitation, medical and psychological rehabilitation, depression, dependent behavior.

Ovarian tumors are the most common diseases of the female reproductive system that require comprehensive treatment. Any tumor diseases often cause negative consequences for mental health. In order to prevent undesirable mental reactions in patients who have suffered from such a disease, it is necessary to apply rehabilitation measures. Restorative treatment methods accelerate regeneration of body functions, reduce the frequency of complications, thereby improving the prognosis of the disease.

**The aim of the study** is to study the impact of medical and psychological rehabilitation on the quality of life in patients who have suffered a borderline ovarian tumor.

**Materials and methods.** Medical and psychological rehabilitation, which consists of a set of measures, is important in the recovery of patients with borderline ovarian tumors. These methods help to cope faster with unpleasant and adverse symptoms caused by the disease. In this work, medical and psychological monitoring of 30 patients was carried out, the average age was 28 years, and all patients were diagnosed with borderline ovarian tumor.

**Research results.** It was found that in patients with borderline ovarian tumors who underwent complex rehabilitation measures, the risk of mental disorders decreased. For the first time, a questionnaire entitled "Scale for assessing the severity of the risk for dependent behavior development in patients with borderline ovarian tumor" was used to evaluate the results.

**Conclusions.** Patients who suffered a borderline ovarian tumor and underwent a course of medical and psychological rehabilitation are better adapted to all areas of daily life. Various techniques designed to work with stress significantly improve the quality of life in patients. After carrying out the complex of rehabilitation measures, the risk of mental disorders is minimal. Such patients did not have symptoms of anxiety and depression.

## References

1. Blinkov A.N. *Depressiya i rak: osnovnye napravleniya mezhdunarodnykh issledovaniy* [Depression and Cancer: Main Areas of International Research]. *Obozrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M.Bekhtereva*, 2020, no. 2, pp. 16–25. DOI: 10.31363/2313-7053-2020-2-16-25.
2. Davydova I.Yu. *Seroznye pograničnyje opukholi yaichnikov: kliniko-morfologičeskie osobennosti, lečenie, prognoz: dis. ... d-ra med. nauk* [Serous borderline ovarian tumors: clinical and morphological features, treatment, prognosis: Doct. Diss.]. Moscow, 2018, pp. 1-347.
3. Gens G.P., Sirota N.A., Oleinikova I.N., Shikina V.E., Kirkin V.V. *Distress u bol'nykh rakom yaichnikov* [Distress in ovarian cancer patients]. *Doktor.Ru*, 2018, no. 2, pp. 59–62.
4. Ozhiganova I.N. *Morfologiya raka yaichnikov v klassifikatsii VOZ 2013 goda yaichnikov* [Morphology of ovarian cancer in the 2013 WHO classification]. *Praktičeskaya onkologiya*, 2014, vol. 15, no. 4, pp. 140–142.
5. Solopova A.G., Idrisova L.E., Vlasina A.Yu., Moskvicheva V.S. *Vozmožnosti vosstanovleniya seksual'noi funktsii u ženshčin reproduktivnogo vozrasta posle lečeniya raka ehndometriya i pograničnykh opukholej* [Possibilities of restoring sexual function in women of reproductive age after treatment for endometrial cancer and borderline ovarian tumors]. *Vrach*, 2018, no. 29(10), pp. 16–20.
6. Stepanova A.M., Merzlyakova A.M., Tkachenko G.A., Kashiya Sh.R. *Fizioterapiya, mekhanoterapiya i psikhoterapiya v onkologii* [Physiotherapy, mechanotherapy and psychotherapy in oncology]. *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny*, 2016, no. 5(75), pp. 42–46.
17. Gerber L.H., Hodsdon B., Comis L.E. et al. A Brief Historical Perspective of Cancer Rehabilitation and Contributions. *From the National Institutes of Health*, 2017, no. 9, pp. 297–304.
18. Guo Y., Fu J.B., Guo H. et al. Postacute care in cancer rehabilitation. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics*, 2017, no. 28(1), pp. 19–34.
19. Huss E., Samson T. Drawing on the Arts to Enhance Salutogenic Coping With Health-Related Stress and Loss. *Front Psychol*, 2018, no. 25(9), pp. 12–16. DOI: 10.3389/fpsyg.2018.01612.
20. Klügel S., Lücke C., Meta A. et al. Concomitant psychiatric symptoms and impaired quality of life in women with cervical cancer: a critical review. *Int J Womens Health*, 2017, no. 9, pp. 795–805.
21. Kroeger P.T. Pathogenesis and heterogeneity of ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2017, vol. 29(1), pp. 35–39.
22. Leclerc A.F., Foidart-Dessalle M., Tomasella M. et al. Multidisciplinary rehabilitation program after breast cancer: benefits on physical function, anthropometry and quality of life. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2017, no. 53, pp. 633–642.
23. Maltser S., Cristian A., Silver J.K. et al. A Focused Review of Safety Considerations in Cancer Rehabilitation. *The journal of injury, function, and rehabilitation*, 2017, no. 9, pp. 415–428.
24. Rasmussen E.L.K., Hannibal C.G., Dehlendorff C. Parity, infertility, oral contraceptives, and hormone replacement therapy and the risk of ovarian serous borderline tumors: A nationwide case-control study. *Gynecol Oncol*, 2017, no. 144(3), pp. 571–576. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.01.002.
25. Thornquist C. The potential of dance: Reducing fashion consumption through movement therapy. *Journal of Cleaner Production*, 2018, vol. 183, pp. 824–830.
26. Weis J., Giesler J.M. Rehabilitation for Cancer Patients. *Psycho-Oncology*, 2017, no. 1, pp. 105–122.

---

**ELENA S. GOZMAN – Post-Graduate Student, Department of Histology, Embryology and Cytology, Kirov State Medical University, Russia, Kirov (alenablumari@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6516-0322>).**

---

**Формат цитирования:** Гозман Е.С. Пограничные опухоли яичников. Медицинская и психологическая реабилитация [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2024. – № 1. – С. 50–58. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/1/5>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-1-50-58.

Е.П. КАПУСТИНА, Э.Г. АКРАМОВА, Ф.Т. ХАМЗИНА

### ЖЕСТКОСТЬ ВЕНОЗНОГО ТРОМБА ПРИ СОЧЕТАНИИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ И ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ (клинический случай)

**Ключевые слова:** тромбоз эмболии легочной артерии, тромбоз глубоких вен, жесткость тромба, эластография сдвиговой волной.

Многие аспекты патогенеза тромбоз эмболии легочной артерии до сих пор не ясны: например, какова вероятность эмболизации легочной артерии при венозном тромбозе и тромбоз образования в легочной артерии *in situ*. Происхождение и сроки формирования тромбоз эмболов в легочной артерии имеют важное клиническое значение для проведения эффективного лечения и прогноза исхода тромбоз эмболии легочной артерии.

**Цель исследования** – в рамках клинического наблюдения сравнить результаты ультразвуковой эластографии сдвиговой волной венозного тромба и гистологической структуры тромбов нижней конечности и легочной артерии, полученных при патологоанатомическом исследовании.

**Результаты исследования.** Пациентка Ш., 67 лет, госпитализирована с диагнозом тромбоз эмболии легочной артерии. Ультразвуковое исследование визуализировало в просвете задней большеберцовой вены левой нижней конечности гетерогенные, преимущественно гипозоногенные неокклюзивные тромботические массы, выходящие в просвет подколенной вены на протяжении 2 см с неровным «рваным» контуром проксимальной части тромба, без четких признаков флотации. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной определила жесткость проксимальной части венозного тромба со средними значениями модуля Юнга 8,5 кПа, что соответствует острой стадии тромбоза. После проведения тромболитической терапии наблюдали отрицательную динамику. Компьютерно-томографическая ангиография сосудов головного мозга установила признаки внутримозгового кровоизлияния. На третьи сутки констатирована смерть пациентки. Патологоанатомическое исследование дополнили гистологическими данными фрагмента венозного тромба легочной артерии и вен голени. Морфологические характеристики тромбов из вен нижних конечностей и легочной артерии совпали, свидетельствуя об их едином происхождении и сроке формирования (острая стадия).

**Вывод.** Сравнительный анализ ультразвуковых и патологоанатомических данных клинического случая позволяют рекомендовать ультразвуковую эластографию сдвиговой волной тромбов вен нижних конечностей для оценки состояния тромбоза в легочной артерии.

**Введение.** Анализ результатов патологоанатомических исследований 2042 умерших выявил тромбоз эмболию легочной артерии (ТЭЛА) в 21,5% случаев. В 9,3% всех аутопсий ТЭЛА явилась основной причиной смерти [1]. Патологоанатом Р. Вирхов в 1856 г. впервые описал ТЭЛА, как результат миграции тромбов из вен нижних конечностей в легочную сосудистую сеть. Однако многие аспекты патогенеза ТЭЛА до сих пор не ясны: например, какова вероятность эмболизации легочной артерии при венозном тромбозе и тромбоз образования в легочной артерии *in situ* [6]. В 57% случаев среди лиц с ТЭЛА ( $n = 200$ ) тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей не диагностировали [7]. Другие авторы указывают на гораздо меньшую долю пациентов с ТЭЛА без обнаружения ее источника: при клиническом исследовании – 5,7% ( $n = 602$ ), при патологоанатомическом – 4,1% ( $n = 558$ ) [1]. Причиной может быть полная или частичная

дислокация венозного тромба в легочную артерию с уменьшением размера тромба или полного опорожнения венозного просвета [2].

Известно, что морфология тромбов и эмболов зависит от их возраста и сосудистого происхождения (артериальное или венозное). Легочный эмбол, имея состав хвоста венозного тромба (недавно образовавшийся сегмент), из которого он возник, может отличаться от морфологии тела и головки (самая старая часть) этого же тромба [5]. Происхождение и сроки формирования тромбоэмболов в легочной артерии имеют важное клиническое значение для проведения эффективного лечения и прогноза исхода ТЭЛА.

**Цель исследования** – в рамках клинического наблюдения сравнить результаты ультразвуковой эластографии сдвиговой волной венозного тромба и гистологической структуры тромбов нижней конечности и легочной артерии, полученных при патологоанатомическом исследовании.

### **Результаты и обсуждение**

**Клинический случай.** Пациентка Ш., 67 лет, доставлена бригадой скорой медицинской помощи из дома с предварительным диагнозом: Ишемическая болезнь сердца. Острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST". При поступлении предъявляла жалобы на одышку смешанного характера в покое, усиливающуюся при ходьбе и в горизонтальном положении, эпизоды давящих болей за грудиной, выраженную слабость. Жалобы появились за сутки до госпитализации.

Из анамнеза: страдала гипертонической болезнью с повышением систолического артериального давления до 160 мм рт. ст., ишемической болезнью сердца, нарушением ритма сердца – постоянной формой фибрилляции предсердий, стенокардией напряжения, хронической сердечной недостаточностью.

Накануне проходила стационарное лечение в отделении урологии с диагнозом: мочекаменная болезнь. Камень нижней трети левого мочеточника. Почечная колика. Дивертикулит сигмовидной кишки. На протяжении нескольких лет применяемый эликвис (с целью профилактики тромбообразования при постоянной форме фибрилляции предсердий) был отменен урологом в связи с риском кровотечения.

Объективно: Общее состояние тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена ТЭЛА. Сатурация без ингаляции O<sub>2</sub> – 88%. Гемодинамика стабильная. Артериальное давление 120/70 мм рт. ст. Средняя частота сердечных сокращений 120 ударов в минуту.

Данные ЭКГ: фибрилляция предсердий со средней частотой сердечных сокращений 122 уд/мин, полная блокада правой ножки пучка Гиса, коснисходящая депрессия сегмента ST в отведениях I, II, aVL, aVF, V1-V6 с переходом в отрицательный зубец T.

Данные мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной полости с чрескатетерной болюсной ангиографией: расширение основного ствола легочной артерии до 35 мм, ветвей легочной артерии до 26 мм, дефекты заполнения на уровне долевых, сегментарных и части субсегментарных ветвей легочной артерии с обеих сторон.

Ультразвуковое исследование вен левой нижней конечности в В-режиме в просвете задней большеберцовой вены выявило гетерогенные, преимущественно гипоехогенные, неокклюзивные тромботические массы, выходящие в просвет подколенной вены на протяжении 2 см с неровным «рваным» контуром проксимальной части тромба, без четких признаков флотации. При ультразвуковой эластографии сдвиговой волной, выполненной на аппарате Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция) линейным датчиком (5-10 МГц) путем трехкратного измерения жесткости проксимальной части венозного тромба с помощью Q-box диаметром 3 мм на глубине 2,5 см в состоянии покоя, получили средние значения модуля Юнга 8,5 кПа, что соответствует острой стадии тромбоза (рис. 1).

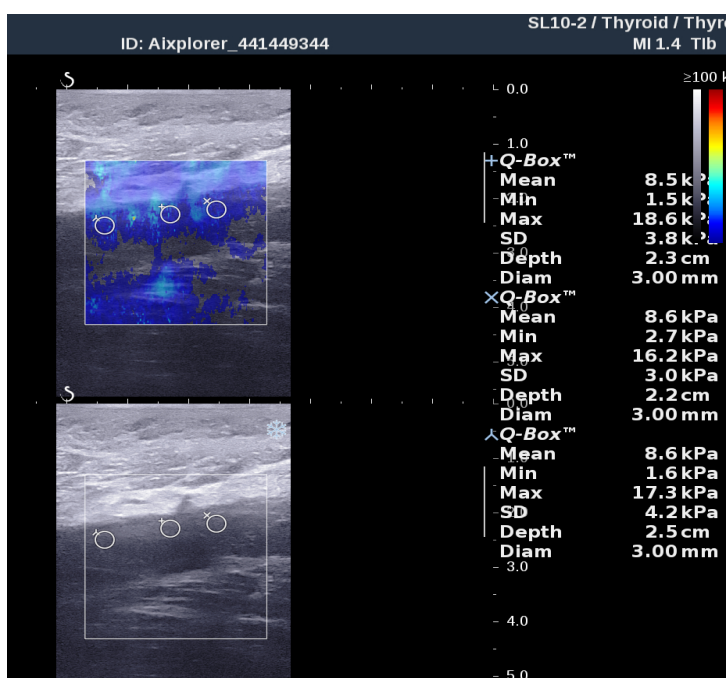


Рис. 1. Ультразвуковое двухмерное изображение тромба в подколенной вене с измерением жесткости эластографией сдвиговой волной

Эхокардиография выявила признаки острого легочного сердца в виде выраженной дилатации правого желудочка (соотношение правого желудочка к левому желудочку = 0,7), обоих предсердий ( $D > S$ ), ствола и ветвей легочной артерии, нижней полой вены; снижения глобальной сократимости обоих желудочков (фракция выброса левого желудочка 43 % по Симпсону, систолическая скорость движения трикуспидального кольца в импульсно-волновом режиме тканевого доплера 8 см/с); выраженной трикуспидальной регургитации; легочной гипертензии умеренной степени (систолическое давление в легочной артерии 47 мм рт. ст.).

В первые часы госпитализации проведена внутривенная тромболитическая терапия. Через 10 ч после поступления наблюдали отрицательную динамику в виде нарастания угнетения сознания. Компьютерно-томографическая ангиография сосудов головного мозга установила признаки внутримозгового кровоизлияния в височной области с обеих сторон, в лобной области с прорывом в боковые желудочки; субарахноидальное и субдуральное кровоизлияние в лобной, теменной, затылочной и височной областях слева; локальное субарахноидальное кровоизлияние в лобной области справа.

На 3-и сутки диагностирована кома 3-й степени тяжести. Пациентку подключили к аппарату искусственной вентиляции легких, но произошла остановка дыхательной и сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия оказались безуспешными – констатирована смерть.

Патологоанатомический диагноз. Комбинированное основное заболевание: 1. Тромбоз глубоких вен левой нижней конечности (обтурирующие тромбы в просвете задних большеберцовых вен слева). 2. Цереброваскулярная болезнь: внутримозговая гематома лобной доли левого полушария, височной доли левого полушария, височной доли правого полушария головного мозга; атеросклероз артерий головного мозга.

Осложнения основного заболевания: тромбоэмболия обеих легочных артерий; геморрагические инфаркты нижних долей обоих легких. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь (гипертрофия левого желудочка концентрического типа); диффузный кардиосклероз; атеросклероз коронарных артерий сердца.

Патологоанатомическое исследование расширили гистологическим исследованием фрагмента венозного тромба легочной артерии и вен голени. Тромб легочной артерии включал гемолизированные эритроциты, лейкоциты в состоянии дегенерации (пикноз), расположенные между оксифильных глыбок масс фибрина, и цельные эритроциты в состоянии сладжа, лейкоциты, тромбоциты, расположенные между волокнами фибрина (рис. 2). Тромб вен голени состоял из гемолизированных эритроцитов, лизированных лейкоцитов, расположенных между глыбчатыми фибриновыми массами (рис. 3).

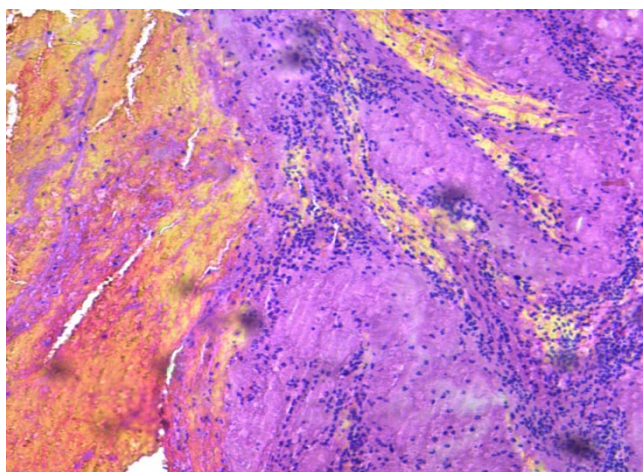


Рис. 2. Микропрепарат тромба, извлеченного из легочной артерии. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 10$

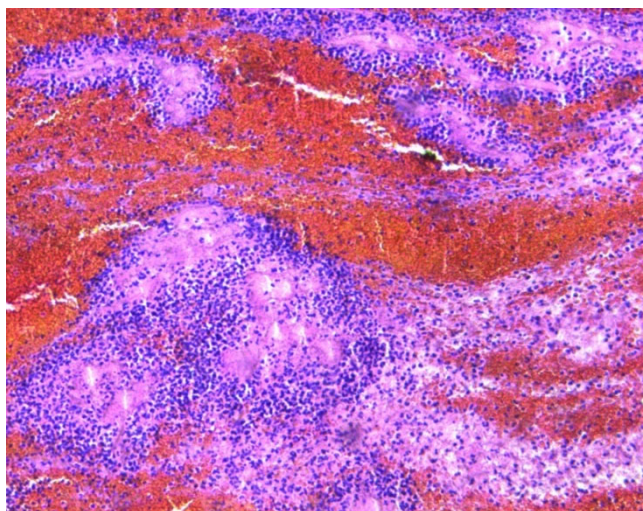


Рис. 3. Микропрепарат тромба, извлеченного из вен голени. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 10$



Источником массивной ТЭЛА при тромбозе глубоких вен рассматривают в первую очередь илиокавальный и бедренный сегменты вен нижних конечностей. При патологоанатомическом исследовании в 46,5% ( $n = 558$ ) наблюдали сочетание эмболии ствола и главных ветвей легочной артерии с тромбозом берцовоподколенных вен [1]. В обсуждаемом клиническом случае выявили «остатки» тромба в подколенной и задних большеберцовых венах и массивную ТЭЛА с острым легочным сердцем.

Согласно рекомендациям российских экспертов, у лиц с ТЭЛА ультразвуковое исследование вен нижних конечностей является обязательным для верификации тромба [4]. Дополнение данного метода эластографией позволяет оценить давность формирования тромба [3]. Преимуществом эластографии сдвиговой волной в сравнении с компрессионной эластографией является возможность оценки физических свойств тромба количественно – по величине модуля Юнга, который возрастает по мере старения тромба. Старые тромбы содержат больше фибриновых волокон, что делает венозные тромбы склонными к эмболизации, а артериальные тромбы – плотными и резистентными к лизису [5]. В нашем исследовании у пациентки с ТГВ и ТЭЛА морфологические характеристики тромбов из вен нижних конечностей и легочной артерии совпали, свидетельствуя об их едином происхождении и сроке формирования (острая стадия).

Схожие результаты получили I.N. Chernysh et al. (2020) при изучении с помощью сканирующей электронной микроскопии высокого разрешения 25 венозных тромбов, выявленных в результате открытой тромбэктомии и 10 посмертных легочных эмболов. Общий состав легочных эмболов статистически значимо не отличался от венозных тромбов, хотя некоторые индивидуальные различия были значительными. Так, в легочных эмболах отдельные волокна фибрина составили 24,7% от общего объема, тогда как в венозных тромбах 12,0% ( $p = 0,0025$ ), но содержание эритроцитов было меньше: 48,6% и 63,4% ( $p = 0,046$ ).

**Вывод.** Сравнительный анализ ультразвуковых и патологоанатомических данных клинического случая позволяют рекомендовать ультразвуковую эластографию сдвиговой волной тромбов вен нижних конечностей для оценки состояния тромбоэмбола в легочной артерии.

#### Литература

1. Источники тромбоемболии легочных артерий по данным патологоанатомического и клинического исследований / А.В. Сажин, И.С. Лебедев, С.Г. Гаврилов и др. // Флебология. 2019. № 13(3). С. 202–210. DOI: 10.17116/flebo201913031202.
2. Легочная эмболия – разрозненные части несобранной мозаики / О.Я. Порембская, К.В. Лобастов, В.Н. Кравчук и др. // Флебология. 2021. № 15(3). С. 188–198. DOI: 10.17116/flebo202115031188.
3. Пат. 2780928 РФ, МПК А61В 8/08. Способ ультразвуковой диагностики возраста венозного тромба эластографией сдвиговой волной / Капустина Е.П., Акрамова Э.Г., Хамзина Ф.Т., Луканихин В.А.; заявитель Казанский (Приволжский) федеральный университет. № 2022105158; заявл. 26.02.2022; опубл. 04.10.2022, Бюл № 28.
4. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов / Е.И. Селиверстов, К.В. Лобастов, Е.А. Илюхин и др. // Флебология. 2023. № 17(3). С. 152–296. DOI: 10.17116/flebo202317031152.
5. Chernysh I.N., Nagaswami C., Kosolapova S. et al. The distinctive structure and composition of arterial and venous thrombi and pulmonary emboli. *Sci Rep.*, 2020, vol. 10(1), 5112. DOI: 10.1038/s41598-020-59526-x.
6. Corbett V., Hassouna H., Girdis R. In situ thrombosis of pulmonary arteries: an emerging perspective on pulmonary embolism. *Medical student research journal*, 2015, vol. 4, pp. 55–58.
7. Sohns C., Amarteifio E., Sossalla S. et al. 64. Multidetector-row spiral CT in pulmonary embolism with emphasis on incidental findings. *Clin Imaging.*, 2008, vol. 32(5), pp. 335–341. DOI: 10.1016/j.clinimag.2008.01.028.

**КАПУСТИНА ЕКАТЕРИНА ПАВЛОВНА** – ассистент кафедры профилактической медицины, Институт фундаментальной медицины и биологии; врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики, Медико-санитарная часть, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, Казань (kap-katyua85@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1053-7309>).

**АКРАМОВА ЭНДЖЕ ГАМИРОВНА** – доктор медицинских наук, профессор кафедры профилактической медицины, Институт фундаментальной медицины и биологии; врач ультразвуковой и функциональной диагностики, Медико-санитарная часть, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, Казань (akendge@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1900-7726>).

**ХАМЗИНА ФАРИДА ТИМЕРШЕВНА** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры профилактической медицины, Институт фундаментальной медицины и биологии; врач ультразвуковой диагностики отделения, Казанский (Приволжский) федеральный университет; доцент кафедры ультразвуковой диагностики, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Россия, Казань (fhamzina@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6053-1466>).

Ekaterina P. KAPUSTINA, Endzhe G. AKRAMOVA, Farida T. KHAMZINA

### VENOUS THROMBUS STIFFNESS IN COMBINATION OF PULMONARY EMBOLISM AND DEEP VEIN THROMBOSIS OF THE LOWER EXTREMITIES (clinical case)

**Key words:** pulmonary embolism, deep vein thrombosis, thrombus stiffness, shear wave elastography.

Many aspects of pulmonary embolism pathogenesis are still unclear: for example, what is the probability of pulmonary embolization in venous thrombosis and thrombi formation in the pulmonary artery in situ. The origin and timing of thromboemboli formation in the pulmonary artery are of great clinical importance for effective treatment and prognosis of pulmonary embolism outcome.

**The aim of the study** was as part of clinical observation to compare the results of shear wave ultrasound elastography of a venous thrombus and the histological structure of blood clots in the lower extremity and the pulmonary artery obtained during a pathoanatomical examination. **Research results.** Patient Sh., 67 years old, was hospitalized with a diagnosis of pulmonary embolism. Ultrasound imaging visualized heterogeneous, predominantly hypoechoic non-occlusive thrombotic masses in the lumen of the posterior tibial vein of the left lower limb, extending into the lumen of the popliteal vein for 2 cm with an uneven "ragged" contour of the proximal part of the thrombus, without clear signs of flotation. Shear wave ultrasound elastography determined stiffness of the proximal part of the venous thrombus with an average Young's modulus of 8.5 kPa, which corresponds to the acute stage of thrombosis. Negative dynamics was observed after thrombolytic therapy. Computed tomography angiography of the cerebral vessels revealed signs of intracerebral hemorrhage. On the third day, the patient was pronounced dead. The pathological examination was supplemented with histological data from a fragment of a venous thrombus of the pulmonary artery and lower leg veins. The morphological characteristics of blood clots from the veins of the lower extremities and the pulmonary artery coincided, indicating their common origin and the time of formation (acute stage).

**Conclusion.** A comparative analysis of ultrasound and pathoanatomical data of the clinical case give us the opportunity to recommend shear wave ultrasound elastography of venous thrombi of the lower extremities to assess the state of thromboembolism in the pulmonary artery.

#### References

1. Sazhin A.V., Lebedev I.S., Gavrilov S.G. et al. *Istochniki tromboembolii legochnykh arterii po dannym patologoanatomicheskogo i klinicheskogo issledovaniya* [Causes of pulmonary embolism according to autopsies and clinical examination]. *Flebologiya*, 2019, no. 13(3), pp. 202–210. DOI: 10.17116/flebo201913031202.
2. Porembskaya O.Ya., Lobastov K.V., Kravchuk V.N. et al. *Legochnaya emboliya – razoznennye chasti nesobrannoi mozaiki* [Pulmonary embolism – scattered parts of an unassembled mosaic]. *Flebologiya*, 2021, no. 15(3), pp. 188–198. DOI: 10.17116/flebo202115031188.
3. Kapustina E.P., Akramova E.G., Khamzina F.T., Lukanikhin V.A. *Sposob ultrazvukovoi diagnostiki vozrasta venoznogo tromba elastografiei sdvigovoi volnoi* [Method for ultrasonic diagnosis of the age of a venous thrombus by shear wave elastography]. Patent RF, no 2022105158, 2022.

4. Seliverstov E.I., Lobastov K.V., Ilyukhin E.A. et al. *Profilaktika, diagnostika i lechenie tromboza glubokikh ven. Rekomendatsii rossiiskikh ekspertov* [Prevention, Diagnostics and Treatment of Deep Vein Thrombosis. Russian Experts Consensus]. *Flebologiya*, 2023, no. 17(3), pp. 152–296. DOI: 10.17116/flebo202317031152.

5. Chernysh I.N., Nagaswami C., Kosolapova S. et al. The distinctive structure and composition of arterial and venous thrombi and pulmonary emboli. *Sci Rep.*, 2020, vol. 10(1), 5112. DOI: 10.1038/s41598-020-59526-x.

6. Corbett V., Hassouna H., Girdis R. In situ thrombosis of pulmonary arteries: an emerging perspective on pulmonary embolism. *Medical student research journal*, 2015, vol. 4, pp. 55–58.

7. Sohns C., Amarteifio E., Sossalla S. et al. 64-Multidetector-row spiral CT in pulmonary embolism with emphasis on incidental findings. *Clin Imaging.*, 2008, vol. 32(5), pp. 335–341. DOI: 10.1016/j.clinimag.2008.01.028.

---

**EKATERINA P. KAPUSTINA** – Assistant Lecturer, Department of Preventive Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology; Ultrasound Diagnostics Doctor, Ultrasound Diagnostics Department, Medical and Sanitary Unit, Kazan (Volga Region) Federal University, Russia, Kazan (kap-katya85@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1053-7309>).

**ENDZHE G. AKRAMOVA** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Preventive Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology; Doctor of the Departments of Ultrasound and Functional Diagnostics, Medical and Sanitary Unit, Kazan (Volga Region) Federal University, Russia, Kazan (akendge@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1900-7726>).

**FARIDA T. KHAMZINA** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Preventive Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology; Doctor of Ultrasound Diagnostics, Department of Ultrasound Diagnostics, Medical and Sanitary Unit, Kazan (Volga Region) Federal University; Associate Professor, Department of Ultrasound Diagnostics, Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russia, Kazan (fhamzina@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6053-1466>).

---

**Формат цитирования:** Капустина Е.П., Акрамова Э.Г., Хамзина Ф.Т. Жесткость венозного тромба при сочетании тромбоэмболии легочной артерии и тромбоза глубоких вен нижних конечностей (клинический случай) [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2024. – № 1. – С. 59–65. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/1/6>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-1-59-65.

DOI: 10.47026/2413-4864-2024-1-66-73

УДК [616.711-089-06:579.842.16]-053.2

ББК Р733.457.565-387:Е422.151.18

Л.В. ЛЮБИМОВА, С.И. ПАВЛОВА,  
Н.Н. ПЧЕЛОВА, Е.А. ЛЮБИМОВ**ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИВАЛЕНТНОГО КЛЕБСИЕЛЛЁЗНОГО БАКТЕРИОФАГА  
ПРИ ИНФЕКЦИИ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ  
НА ПОЗВОНОЧНИКЕ У РЕБЕНКА  
(клинический случай)**

**Ключевые слова:** инфекция позвоночника, полирезистентная *Klebsiella pneumoniae*, поливалентный клебсиеллёзный бактериофаг, биопленки, спондилитоз.

Частота инфекции после реконструктивно-пластических операций на позвоночнике (в частности, спондилитоза) у детей остается на достаточно высоком уровне и колеблется от 0,4% до 8,7%. Причиной данных осложнений часто являются полирезистентные бактериальные патогены, что подчеркивает необходимость в новых эффективных терапевтических подходах. Препараты бактериофагов в комбинации с антибиотиками могут оптимизировать существующие стратегии лечения инфекционных заболеваний, поскольку они способны избирательно уничтожать бактерии, в том числе образующие биопленки.

**Целью исследования** стало привлечение внимания практикующих врачей к современным проблемам лечения полирезистентных инфекций на примере случая гнойного осложнения после хирургического вмешательства на позвоночнике у ребенка.

**Материалы и методы.** На базе ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Чебоксары) проведен ретроспективный анализ клинического случая лечения ранней инфекции после реконструктивно-пластической операции на позвоночнике, вызванной полирезистентным штаммом *Klebsiella pneumoniae*.

**Результаты исследования.** Пациенту П., 2,2 года, с врожденной патологией опорно-двигательного аппарата, который неоднократно получал медицинскую помощь в различных медицинских организациях, выполнена хирургическая стабилизация позвоночника. В раннем послеоперационном периоде развилось инфекционное осложнение, вызванное полирезистентным штаммом *Klebsiella pneumoniae* (продуцент бета-лактамаз расширенного спектра и карбапенемаз). Наряду с хирургической санацией послеоперационной раны проведена комбинированная этиотропная антибактериальная терапия (12 недель). Однако полного заживления послеоперационной раны удалось достичь в сочетании с приемом поливалентного клебсиеллёзного бактериофага (10 недель).

**Выводы.** Клинический случай демонстрирует, что использование поливалентного клебсиеллёзного бактериофага может повысить эффективность антибактериальной фармакотерапии при хирургическом лечении с сохранением металлоконструкций.

**Введение.** Несмотря на усовершенствование методов профилактики инфекционных осложнений при оперативном лечении позвоночника, частота инфекции после спондилитоза у детей остается на достаточно высоком уровне и колеблется от 0,4% до 8,7% [12, 20]. В подобных операциях нуждаются дети с врожденными аномалиями опорно-двигательного аппарата с сопутствующим неврологическим дефицитом, что является независимым фактором риска возникновения инфекционных осложнений [14]. Те пациенты, у которых отсутствует контроль над функцией кишечника и мочевого пузыря, рискуют обсеменить рану физиологическими отправлениями. Кроме того, у них часто развиваются инфекции мочевыводящих путей, которые могут распространиться на имплантированные металлоконструкции или хирургическую рану [16].

Инфекции костей и суставов после оперативных вмешательств с использованием имплантов характеризуются формированием биопленок на поверхностях металлоконструкций, что определяет трудности элиминации патогенов, особенно в эру устойчивости к противомикробным препаратам. В случае развития ранней инфекции (в течение первых 90 дней после хирургического вмешательства) следует предпринять все попытки, чтобы сохранить имплантируемые фиксирующие устройства для стабилизации позвоночника [2]. Такая тактика определяет длительность антибактериальной терапии (до 12 недель), что может вызвать нежелательные лекарственные реакции, а также формирование антибиотикорезистентности.

Вышеобозначенные проблемы подчеркивают необходимость в новых эффективных терапевтических подходах. Бактериофаги – это вирусы, которые способны избирательно уничтожать бактерии, в том числе образующие биопленки [9]. Препараты бактериофагов могут дополнять и оптимизировать существующие стратегии лечения инфекционных заболеваний [15]. Ряд исследований демонстрирует положительные результаты применения бактериофагов как в экспериментах на животных [1, 10, 13, 17], так и у пациентов при лечении инфекций костей [6, 18, 19]. При этом в экспериментах на мышах комбинированная терапия антибиотиками с бактериофагом продемонстрировала увеличение выживаемости и низкую частоту фагорезистентности бактерий, выделенных из крови и тканей [10].

По характеру взаимодействия с бактериальной клеткой бактериофаги делятся на вирулентные и умеренные. Вирулентные бактериофаги способны вызывать лизис бактерий, а умеренные не вызывают их гибель, переходя в особую форму, называемую профагом. В этом случае бактерии способны эволюционировать и приобретать новые свойства для адаптации к условиям окружающей среды. В связи с этим в современных методических рекомендациях сделан акцент на определение чувствительности/литической активности к конкретному препарату бактериофага перед его применением.

Настоящий клинический случай также демонстрирует тот факт, что применение бактериофагов может быть спасительным в педиатрической практике.

**Целью исследования** стало привлечение внимания практикующих врачей к современным проблемам лечения полирезистентных инфекций на примере случая гнойного осложнения после хирургического вмешательства на позвоночнике у ребенка.

#### **Описание клинического случая**

Ребенок П., мальчик, болен с рождения, в связи с чем неоднократно получал медицинскую помощь в различных лечебных учреждениях. По поводу нейрогенной косолапости в возрасте 1 года пациенту была выполнена подкожная ахиллотомия слева. В 1 год 10 месяцев выявлен порок развития позвоночника – врожденный спондилоптоз L6 позвонка с нижним смешанным парапарезом. В возрасте 2 лет по МРТ-картине головного мозга диагностирована аномалия Денди–Уокера. В хирургический стационар ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Чебоксары) пациент поступил в 2 года 2 месяца с диагнозом «Крестцовая дисгенезия. Спондилоптоз S1 позвонка. Пяточно-вальгусная деформация правой стопы, эквино-варусная деформация левой стопы на фоне резидуальной энцефалопатии и нижнего смешанного парапареза. Состояние после ахиллотомии слева от 2015 г.» для выполнения реконструктивной операции по стабилизации позвоночника.

Объективно: рост 88 см, вес 11 кг, СКФ по формуле Шварца = 52 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В неврологическом статусе были выявлены нарушения в виде повышения мышечного тонуса в сгибателях стоп и голеней (больше слева), оживление сухожильных рефлексов на нижних конечностях, положительный симптом Бабинского слева. Ребенок ходит самостоятельно с 1 года 9 месяцев, походка спастическая, с припаданием на левую ногу. Чувствительных и тазовых нарушений выявлено не было.

Объем оперативного вмешательства заключался в редукции S1 позвонка, дорсальном спондилодезе L5-крыла подвздошной кости при помощи двух штанг и четырех транспедикулярных винтов. Была проведена периоперационная антибиотикопрофилактика цефазолином (50 мг/кг массы тела в течение 72 ч).

В первые сутки после операции наблюдался подъем температуры тела до субфебрильных цифр с повышением уровня лейкоцитов в общем анализе крови (ОАК) до  $19,7 \times 10^9/\text{л}$  (табл. 1). К третьим суткам лейкоцитоз снизился до  $12,9 \times 10^9/\text{л}$ . Однако на 5-е сутки было отмечено резкое ухудшение состояния ребенка: фебрильная температура тела, рост содержания лейкоцитов в ОАК до  $20,3 \times 10^9/\text{л}$  со сдвигом лейкоформулы влево (палочкоядерные лейкоциты – до 9 %), прокальцитонин – 0,275 нг/мл, появились вялость, вздутие живота (острая хирургическая патология была исключена после консультации детского хирурга).

Таблица 1

## Динамика клинико-лабораторных показателей пациента в течение госпитализации

| Показатели                                | Дни госпитализации |      |      |      |      |       |       |      |       |       |       |       |
|---|--------------------|------|------|------|------|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|
|   | 1-й                | 5-й  | 6-й  | 7-й  | 8-й  | 9-й   | 12-й  | 13-й | 15-й  | 18-й  | 21-й  | 25-й  |
| Температура тела, °С                      | 36,3               | 37,3 | 37,6 | 37,4 | 38,1 | 38,5  | 37,5  | 38,8 | 36,8  | 37,1  | 36,6  | 36,9  |
| Лейкоциты крови, $10^9/\text{л}$          | 6,8                | 19,7 |      | 12,9 | 17,3 | 20,3  | 16,7  | 15,3 |       | 11,4  | 8,2   | 8,6   |
| Палочкоядерные нейтрофилы крови, %        | 1                  |      |      | 1    | 7    | 9     | 6     |      |       | 1     | 1     | 1     |
| Скорость оседания эритроцитов (СОЭ), мм/ч | 5                  |      |      |      |      |       | 52    | 40   |       | 35    | 23    | 16    |
| C-реактивный белок (СРБ), мг/л            |                    |      |      |      |      |       | 66,1  | 68,4 |       |       |       | 33,2  |
| Прокальцитонин, нг/мл                     |                    |      |      |      |      | 0,275 | 0,286 |      | 0,308 | 0,240 | 0,109 | 0,061 |

Цитологическое исследование аспирата из области послеоперационной раны показало наличие лейкоцитов более 10 000 кл/мкл, представленных в 98% палочкоядерными нейтрофилами. Ребенку начали проводить эмпирическую антибактериальную терапию цефтриаксоном 800 мг/сут. и ванкомицином 400 мг/сут., в этот же день проведена ревизионно-санирующая операция с эвакуацией гнойного отделяемого из подкожного кармана. Произведены промывание, иссечение грануляций и краев раны, на дне которой визуализировалось большое количество вязкого отделяемого с включениями белесоватого цвета, рана дренирована. Для микробиологического исследования выполнен посев тканевых биоптатов и аспирата на микрофлору с определением чувствительности к антимикробным препаратам.

До получения результатов посева на фоне хирургической санации и эмпирической антибактериальной терапии отмечалось снижение уровня маркеров воспаления: лейкоциты –  $12,3 \times 10^9/\text{л}$ , палочкоядерные лейкоциты – 3%, прокальцитонин – 0,196 нг/мл.

Результаты микробиологического исследования интраоперационного материала на вторые сутки выявили массовый рост полирезистентной *Klebsiella pneumoniae* (продукция бета-лактамаз расширенного спектра и карбапенемаз)  $10^4$  КОЕ/мл (табл. 2).

Таблица 2

**Результат чувствительности к антибиотикам *Klebsiella pneumoniae*,  
полученной при исследовании интраоперационного биоматериала  
с использованием анализатора Vitek 2 compact**

| Антибиотик                   | МИК        | Категория |
|------------------------------|------------|-----------|
| Ампициллин                   | $\geq 32$  | R         |
| Цефуроксим                   | $\geq 64$  | R         |
| Цефтазидим                   | $\geq 64$  | R         |
| Цефтриаксон                  | $\geq 64$  | R         |
| Цефепим                      | $\geq 64$  | R         |
| Эртапенем                    | $\geq 8$   | R         |
| Имипенем                     | 8          | R         |
| Амикацин                     | 16         | R         |
| Гентамицин                   | $\geq 16$  | R         |
| Тобрамицин                   | 8          | R         |
| Ципрофлоксацин               | $\geq 4$   | R         |
| Тайгециклин                  | 1          | S         |
| Триметоприм/сульфаметоксазол | $\leq 20$  | S         |
| Полимиксин Е (колистин)      | $\leq 0,5$ | S         |

После установления этиологии инфекции проведена коррекция антибактериальной терапии с заменой цефтриаксона на цефоперазон/сульбактам 2000 мг/сут. с добавлением ко-тримоксазола 480 мг/сут. Однако на пятые сутки после ревизионной санирующей операции и этиотропной антибиотикотерапии у ребенка вновь повысилась температура тела до фебрильных цифр, в связи с чем было решено в лечение добавить ванкомицин для расширения спектра действия препарата в отношении резистентных грамположительных бактерий. Следует отметить, что в ходе дополнительного обследования (компьютерная томография органов брюшной полости и легких, эхокардиография) других очагов инфекции выявлено не было. На фоне скорректированной фармакотерапии сохранялось повышение маркеров воспаления с умеренной положительной клинико-лабораторной динамикой (лейкоциты –  $11,5 \times 10^9$ /л, палочкоядерные лейкоциты – 1%, прокальцитонин – 0,240 нг/мл, СРБ – 66,1 мг/л), негомогенная инфильтрация паравертебральных мягких тканей на уровне L4-S3 (по картине компьютерной томографии).

Поскольку рана не заживала и сформировались два свищевых хода, на седьмые сутки после ревизионной санации в лечение добавлен поливалентный клебсиелллезный бактериофаг как местно (в рану), так и внутрь по 15 мл 3 раза в сутки, внутрь за 0,5–1,0 ч до еды. Продолжена антибактериальная терапия цефоперазон/сульбактамом и ко-тримоксазолом (ванкомицин отменен). На фоне комбинации антибактериальных препаратов с бактериофагом появилась явная положительная динамика со снижением титра *Klebsiella pneumoniae* до 10 КОЕ/мл из отделяемого свищевого хода. На 14-е сутки после добавления бактериофага в терапию было достигнуто снижение уровня лейкоцитов до  $5,5 \times 10^9$ /л, СОЭ – 6 мм/ч, прокальцитонин – 0,061 нг/мл, в мазке из раны патоген не выделялся. К моменту выписки в области послеоперационной раны сохранялся рубцующийся участок с грануляциями; по данным компьютерной томографии, отмечалась положительная динамика в виде отсутствия зон резорбции на границе «кость–металл» и инфильтративных изменений паравертебральных мягких тканей. Пациент выписан домой с рекомендациями по приему ко-тримоксазола и поливалентного

клебсиеллёзного бактериофага. Общий курс проведенной антибактериальной терапии составил 6 недель (внутривенной) и 6 недель (пероральной) на фоне приема полivalentного клебсиеллёзного бактериофага (10 недель), что позволило достичь полного заживления послеоперационной раны.

Через 2 года ввиду продолжающегося роста ребенка и необходимости дополнительного дорсального блока пациенту была выполнена этапная операция с демонтажом дорсальной конструкции и формированием спондилодеза трансплантатом ReproBone. С учетом имеющейся в анамнезе инфекции области хирургического вмешательства и необходимости проведения оперативного лечения на той же области пациенту интраоперационно начато проведение антибактериальной терапии цефоперазон/сульбактамом. Микробиологическое исследование аспирата с удаленных металлоконструкций (после ультразвуковой обработки) выявило рост того же штамма *Klebsiella pneumoniae* в титре 20 КОЕ/мл с аналогичной чувствительностью к антибактериальным препаратам при отсутствии клинических проявлений инфекционного процесса. Это свидетельствовало о неполной эрадикации возбудителя, в связи с этим в лечение добавлены ко-тримоксазол и полivalentный бактериофаг. За время наблюдения температурная реакция сохранялась в норме, лабораторные анализы – без особенностей, ребенок был выписан домой на 13-е сутки после операции с первичным заживлением послеоперационной раны и рекомендациями по приему на амбулаторном этапе ко-тримоксазола и полivalentного бактериофага еще в течение двух недель.

Через 4 месяца после второго этапа лечения в условиях того же хирургического отделения были выполнены другие реконструктивно-пластические операции: сухожильно-мышечная пластика, медиально-подошвенный релиз левой стопы; оперативное лечение правой стопы по поводу эквино-варусной. За время наблюдения в течение 5 лет рецидива инфекции не выявлялось.

**Обсуждение.** Проблема инфекций после спондилодеза у детей в настоящее время не теряет актуальности. Её частота зависит от многих факторов, включая сложность оперативного вмешательства, состояние здоровья пациента, опыт оперирующего хирурга, технические возможности оборудования операционной. Использование металлических конструкций для фиксации позвоночника является «магнитом» для инфекции, несмотря на интраоперационное применение антимикробных препаратов. При возникновении ранней глубокой инфекции области вмешательства на позвоночнике необходима активная хирургическая тактика со своевременной ирригацией и санацией, что позволяет в большинстве случаев сохранить металлоконструкции для спондилодеза [4]. Эффективность данной тактики с сохранением имплантов при лечении ранней инфекции подтверждается исследованием I. Collins et al. [5]. Любые металлоконструкции значительно подвержены формированию на них биопленок, что затрудняет элиминацию патогена и лечение инфекции в целом [11].

В случае ранней инфекции ее своевременная диагностика и лечение позволяют добиться эрадикации патогена комплексным подходом – хирургической ирригацией с антибактериальной терапией. Дополнение терапии бактериофагом рассматривается как привлекательное адъювантное терапевтическое средство при лечении биопленочных инфекций [7]. Это подтверждается не только описанным нами клиническим случаем, но и исследованиями других авторов [3, 8, 9]. Однако число сообщений о случаях эффективности, описывающих



бактериофаговую терапию при инфекциях костей и суставов у людей, ограничено. Большинство из них описывают местное применение фага, но в последние годы появились сведения о внутривенном пути введения таких препаратов. В литературе приведен случай успешного лечения хронической перипротезной инфекции коленного сустава, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, с использованием внутривенной бактериофаговой терапии в сочетании с антибиотиком, у которого многочисленные хирургические вмешательства и длительная терапия только антибиотиками не дали результата [3].

В нашем клиническом случае продемонстрирована эффективность комбинированного лечения, включающего «агрессивную» хирургическую тактику, антибактериальную химиотерапию в сочетании с поливалентным клебсиеллезным бактериофагом. Несмотря на отсутствие инструментов определения генетических детерминант резистентности выделенного штамма *Klebsiella pneumoniae* и субоптимального подбора антибактериальной терапии и эмпирического назначения бактериофага, получен стойкий клинический эффект. Однако в современных условиях необходимо проводить тестирование чувствительности патогенов не только к антибиотикам, но и к бактериофагам, особенно на фоне длительного приема препаратов.

В целом различные исследования и отчеты о клинических случаях показали многообещающие результаты для широкого внедрения в практику фагов. Однако для доказательного подхода к оценке фаготерапии необходимы рандомизированные контролируемые клинические испытания. Расширению дальнейших исследований может способствовать тот факт, что FDA (Американское управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств) присвоило бактериофагам статус орфанных препаратов для лечения остеомиелита и перимплантной инфекции [21].

**Выводы.** Описанный клинический случай демонстрирует, что использование поливалентного клебсиеллезного бактериофага может повышать эффективность антибактериальной фармакотерапии при хирургическом лечении с сохранением металлоконструкций. Использование бактериофагов в различных клинических ситуациях для лечения полирезистентных штаммов является перспективным направлением и требует дальнейшего изучения.

#### Литература / References

1. *Alves D.R., Perez-Esteban P., Kot W. et al.* A novel bacteriophage cocktail reduces and disperses *Pseudomonas aeruginosa* biofilms under static and flow conditions. *Microb Biotechnol.*, 2016, vol. 9(1), pp. 61–74. DOI: 10.1111/1751-7915.12316.
2. *Bachy M., Bouyer B., Vialle R.* Infections after spinal correction and fusion for spinal deformities in childhood and adolescence. *Int Orthop.*, 2012, vol. 36(2), pp. 465–469. DOI: 10.1007/s00264-011-1439-8.
3. *Cano E.J., Caffisch K.M., Bollyky P.L. et al.* Phage Therapy for Limb-threatening Prosthetic Knee *Klebsiella pneumoniae* Infection: Case Report and In Vitro Characterization of Anti-biofilm Activity. *Clin Infect Dis.*, 2021, vol. 73(1), pp. 144–151. DOI: 10.1093/cid/ciaa705.
4. *Clark C.E., Shufflebarger H.L.* Late-developing infection in instrumented idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1999, vol. 24(18), pp. 1909–1912. DOI: 10.1097/00007632-199909150-00008.
5. *Collins I., Wilson-MacDonald J., Chami G. et al.* The diagnosis and management of infection following instrumented spinal fusion. *Eur Spine J.*, 2008, vol. 17(3), pp. 445–450. DOI: 10.1007/s00586-007-0559-8.
6. *Dedrick R.M., Guerrero-Bustamante C.A., Garland R.A. et al.* Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*. *Nat. Med.*, 2019, vol. 25(5), pp. 730–733. DOI: 10.1038/s41591-019-0437-z.
7. *Doub J.B.* Bacteriophage Therapy for Clinical Biofilm Infections: Parameters That Influence Treatment Protocols and Current Treatment Approaches. *Antibiotics (Basel)*, 2020, vol. 9(11), p. 799. DOI: 10.3390/antibiotics9110799.

8. Doub J.B., Tran J., Smith R. et al. Feasibility of Using Bacteriophage Therapy to Reduce Morbidity and Mortality Associated with Spinal Epidural Abscesses. *Infect Chemother.*, 2023, vol. 55(2), pp. 257–263. DOI: 10.3947/ic.2022.0168.
9. Ferry T., Kolenda C., Laurent F. et al. Personalized bacteriophage therapy to treat pandrug-resistant spinal *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Nat Commun.*, 2022, vol. 13(1), p. 4239. DOI: 10.1038/s41467-022-31837-9.
10. Hesse S., Malachowa N., Freedman B. et al. Bacteriophage Treatment Rescues Mice Infected with Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* ST258. *mBio.* 2021. Vol. 12(1), pp. e00034-21. doi: 10.1128/mBio.00034-21.
11. Hernández-Jiménez E., Del Campo R., Toledano V. et al. Biofilm vs. planktonic bacterial mode of growth: which do human macrophages prefer? *Biochem Biophys Res Commun.*, 2013, vol. 441(4), pp. 947–952. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.11.012.
12. Ho C., Sucato D.J., Richards B.S. Risk factors for the development of delayed infections following posterior spinal fusion and instrumentation in adolescent idiopathic scoliosis patients. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2007, vol. 32(20), pp. 2272–2277. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31814b1c0b.
13. Khalifa L., Brosh Y., Gelman D. et al. Targeting *Enterococcus faecalis* biofilms with phage therapy. *Appl Environ Microbiol.*, 2015, vol. 81(8), pp. 2696–2705. DOI: 10.1128/AEM.00096-15.
14. Lamberet A., Violas P., Buffet-Bataillon S. et al. Postoperative Spinal Implant Infections in Children: Risk Factors, Characteristics and Outcome. *Pediatr Infect Dis J.*, 2018, vol. 37(6), pp. 511–513. DOI: 10.1097/INF.0000000000001812.
15. Leitner L., McCallin S., Kessler T.M. Bacteriophages: what role may they play in life after spinal cord injury? *Spinal Cord.*, 2021, vol. 59(9), pp. 967–970. DOI: 10.1038/s41393-021-00636-2.
16. Mohamed Ali M.H., Koutharawu D.N., Miller F. et al. Dabney K. Operative and clinical markers of deep wound infection after spine fusion in children with cerebral palsy. *J Pediatr Orthop.*, 2010, vol. 30(8), pp. 851–857. DOI: 10.1097/BPO.0b013e3181f59f3f.
17. Morris J., Kelly N., Elliott L. et al. Evaluation of Bacteriophage Anti-Biofilm Activity for Potential Control of Orthopedic Implant-Related Infections Caused by *Staphylococcus aureus*. *Surg Infect (Larchmt)*, 2019, vol. 20(1), pp. 16–24. DOI: 10.1089/sur.2018.135.
18. Nir-Paz R., Gelman D., Khouri A. et al. Successful treatment of antibiotic-resistant, poly-microbial bone infection with bacteriophages and antibiotics combination. *Clin. Infect. Dis.*, 2019, vol. 69(11), pp. 2015–2018. DOI: 10.1093/cid/ciz222.
19. Schooley R.T., Biswas B., Gill J.J. et al. Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* Infection. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2017, vol. 61(10), pp. e00954–17. DOI: 10.1128/AAC.00954-17.
20. Viola R.W., King H.A., Adler S.M., Wilson C.B. Delayed infection after elective spinal instrumentation and fusion. A retrospective analysis of eight cases. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1997, vol. 22(20), pp. 2444–2450; discussion 2450-1. DOI: 10.1097/00007632-199710150-00023.
21. Clarke A.L., De Soir S., Jones J.D. The Safety and Efficacy of Phage Therapy for Bone and Joint Infections: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel)*. 2020, vol. 9(11), p. 795. DOI: 10.3390/antibiotics9110795.

---

**ЛЮБИМОВА ЛЮБИЛА ВАЛЕНТИНОВНА** – врач-клинический фармаколог, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Россия, Чебоксары (borisova-80@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5750-4459>).

**ПАВЛОВА СВЕТЛАНА ИВАНОВНА** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (flavonoid@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9976-7866>).

**ПЧЕЛОВА НАДЕЖДА НИКОЛАЕВНА** – врач клинической лабораторной диагностики, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Россия, Чебоксары (nadyarchelova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9507-9118>).

**ЛЮБИМОВ ЕВГЕНИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ** – врач анестезиолог-реаниматолог, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Россия, Чебоксары (fc@orthoscheb.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5262-0197>).

---

Lyudmila V. LYUBIMOVA, Svetlana I. PAVLOVA,  
Nadezhda N. PCHELOVA, Evgeniy A. LYUBIMOV

**THE USE OF A POLYVALENT KLEBSIELLA BACTERIOPHAGE  
IN INFECTION AFTER RECONSTRUCTIVE PLASTIC SURGERY ON THE SPINE IN A CHILD  
(a clinical case)**

**Key words:** spinal infection, polyresistant *Klebsiella pneumoniae*, polyvalent *Klebsiella* bacteriophage, biofilms, spondylodosis.

The incidence of infection after reconstructive plastic surgery on the spine (in particular, spondylodosis) in children remains at a fairly high level and ranges from 0.4% to 8.7%. These complications are often caused by polyresistant bacterial pathogens; this accentuates the need for new effective therapeutic approaches. Bacteriophage preparations in combination with antibiotics can optimize existing strategies for the treatment of infectious diseases, since they are able to selectively destroy bacteria, including biofilm-forming ones.

**The aim of the study** was to draw the attention of practitioners to modern problems of treating polyresistant infections on the example of a case of purulent complication after spinal surgery in a child.

**Materials and methods.** On the basis of the FSBI "Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthesis" under the Health Ministry of the Russian Federation (the town of Cheboksary) a retrospective analysis of a clinical case of treating early infection after reconstructive plastic surgery on the spine caused by a polyresistant strain of *Klebsiella pneumoniae* was conducted.

**Research results.** Patient P., 2.2 years old, with congenital pathology of the musculoskeletal system, who repeatedly received medical care in various medical organizations, underwent surgical spine stabilization. In the early postoperative period, an infectious complication developed caused by a polyresistant strain of *Klebsiella pneumoniae* (a producer of extended-spectrum beta-lactamases and carbapenemases). Along with surgical debridement of the postoperative wound, a combined etiotropic antibacterial therapy was performed (12 weeks). However, complete healing of the postoperative wound was achieved in combination with the administration of a polyvalent *klebsiella* bacteriophage (10 weeks).

**Conclusions.** This clinical case demonstrates that the use of a polyvalent *klebsiella* bacteriophage can increase the effectiveness of antibacterial pharmacotherapy in surgical treatment with preservation of metal structures.

---

LYUDMILA V. LYUBIMOVA – Clinical Pharmacologist, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Russia, Cheboksary (borisova-80@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5750-4459>).

SVETLANA I. PAVLOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (flavonoid@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9976-7866>).

NADEZHDA N. PCHELOVA – Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Russia, Cheboksary (nadyapchelova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9507-9118>).

EVGENIY A. LYUBIMOV – Anesthesiologist-Resuscitator, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Russia, Cheboksary (fc@orthoscheb.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5262-0197>).

---

**Формат цитирования:** Любимова Л.В., Павлова С.И., Пчелова Н.Н., Любимов Е.А. Применение поливалентного клебсиеллезного бактериофага при инфекции после реконструктивно-пластической операции на позвоночнике у ребенка (клинический случай) [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2024. – № 1. – С. 66–73. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/1/7>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-1-66-73.

Л.А. БЕЛЯЕВА, О.В. ШУРЫГИНА, М.П. ЖИЛКИНА, С.Ю. МИРОНОВ,  
О.В. КУЛАКОВА, С.С. БОВТУНОВА, А.С. ШУРЫГИНА

### ГИПЕРАКТИВАЦИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ И ЕЕ РОЛЬ В ПРОЦЕССЕ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

**Ключевые слова:** сперматозоид, гиперактивация, бесплодие, оплодотворение.

На сегодняшний день, по оценкам ВОЗ, с проблемой бесплодия сталкивается каждый шестой человек в мире, при этом вклад мужского фактора составляет, по разным данным, от 30 до 50%. Понимание клеточных и молекулярных процессов, приводящих к подвижности сперматозоидов, необходимо для точной постановки диагноза и поиска решений данной проблемы.

**Цель обзора** – анализ и оценка актуальных данных по проблеме гиперактивации сперматозоидов, причин ее нарушения, молекулярных механизмов и прогностической ценности.

**Материалы и методы.** Использованы отечественные и зарубежные источники литературы с 1969 по 2022 г., которые были взяты из электронных библиотек научных публикаций и медицинских баз данных, в частности «КиберЛенинка», «Академия Google», «ScienceResearch», «Elibrary.ru» и «PubMed». В обзор включались источники, соответствующие теме данного обзора, поиск которых производился с помощью таких ключевых слов, как сперматозоид, гиперактивация, бесплодие, оплодотворение.

**Результаты исследования.** Гиперактивация сперматозоидов является одним из факторов, обеспечивающих оплодотворение. Это  $Ca^{2+}$  и энергетически-зависимый процесс, обусловливаемый нормальной работой CatSper и KSpсr каналов, а также цАМФ-, цГМФ-зависимых, потенциал-зависимых каналов. При отсутствии у мышей мужского пола гена SLC9A10 сперматозоиды созревают неподвижными, несмотря на удовлетворительно протекающий сперматогенез. Управляющие единицы в жгутике сперматозоида, состоящие из CatSper, SLC9A10 и ABHD2, расположенные на поверхности, необходимы для обеспечения быстрой передачи сигнала и согласованного управления сложным клеточным движением (гиперактивация и вращение).

**Выводы.** Подвижность сперматозоидов, приобретаемая в процессе их гиперактивации, является жизненно важной функциональной характеристикой, которая определяет способность мужских половых клеток проникать и мигрировать как в цервикальную слизь, так и в оболочку яйцеклетки (и в конечном счете оплодотворять её). Нарушение процессов гиперактивации или ее отсутствие может приводить к невозможности оплодотворения и, следовательно, быть одной из причин бесплодия в паре.

**Введение.** На сегодняшний день, по оценкам ВОЗ, с проблемой бесплодия сталкивается каждый шестой человек в мире, при этом вклад мужского фактора составляет, по разным данным, от 30 до 50% [5]. К его общим причинам относят низкое количество сперматозоидов, аномальную морфологию и плохую подвижность сперматозоидов (в том числе нарушение процессов гиперактивации). Понимание клеточных и молекулярных процессов, приводящих к подвижности сперматозоидов, необходимо для точной постановки диагноза и поиска решений данной проблемы.

**Цель обзора** – анализ и оценка актуальных данных по проблеме гиперактивации сперматозоидов, причин ее нарушения, молекулярных механизмов и прогностической ценности.

**Материалы и методы.** Использованы зарубежные источники литературы с 1969 по 2022 г., которые были взяты из электронных библиотек научных публикаций и медицинских баз данных, в частности из таких, как «Академия Google», «ScienceResearch», Elibrary.ru и PubMed. В обзор включались источники, соответствующие теме данного обзора, поиск которых производился с помощью таких ключевых слов, как сперматозоид, гиперактивация, бесплодие, оплодотворение.

**Результаты исследования.** Существует два основных типа подвижности сперматозоидов, наблюдаемых у всех млекопитающих. Это активированная подвижность, наблюдаемая у сперматозоидов, хранящихся в придатке яичка, и у свежееякулированных сперматозоидов, а также гиперактивированная подвижность у сперматозоидов, проходящих через женский репродуктивный тракт [1,27]. Последняя, в свою очередь, помогает в достижении ампулярной части маточной трубы и обеспечивает проникновение сперматозоида в яйцеклетку.

Процессу гиперактивации предшествует капацитация: на молекулярном уровне её связывают с потерей холестерина из плазматической мембраны сперматозоидов, повышенной текучестью мембран, изменениями внутриклеточных концентраций ионов [11], гиперполяризацией плазматической мембраны сперматозоидов [7], повышенной активностью протеинкиназы [15] и фосфорилированием тирозина белков [18]. На клеточном же уровне капацитация вызывает изменения в паттерне подвижности сперматозоидов (непосредственно гиперактивированное движение, а также вращение жгутика вокруг его продольной оси) и подготавливает сперматозоиды к экзоцитозному процессу, известному как акросомальная реакция [31].

Термин гиперактивированной подвижности описывается исследователями как быстрое движение, асимметричный изгиб жгутика, а также неправильная траектория движения сперматозоида.

Если говорить об открытиях, посвященных асимметрии движения, то одни из последних исследований, проведенные в 2020 г., показывают, что сперматозоиды движутся не простым плавательным, а скорее вращательным движением. Это было предположено путем наблюдения за сперматозоидами с использованием трехмерной (3D) микроскопии. В ходе исследования было обнаружено, что каждый сперматозоид движется, вращаясь вокруг двух осей: своей собственной и средней, подобно волчку. Во время этого движения он создает асимметричную волну, которая вызывает сворачивание жгутика. Стоит отметить, что при 2D-микроскопии создает впечатление, что хвостик сперматозоида движется симметрично из стороны в сторону, таким образом, делая асимметричные биения невидимыми до настоящего времени [3].

В формировании траектории движения сперматозоида принимает участие вязкость окружающей среды: установлено, что подвижность сперматозоидов снижается при увеличении градиента вязкости цервикальной слизи [23], что затрудняет движение сперматозоидов против течения жидкости и уменьшает способность к ориентированию в женском репродуктивном тракте, которые, в свою очередь, чрезвычайно важны для успешного оплодотворения.

Интересным также является исследование 2018 г., посвященное сравнению характеристик двигательной активности сперматозоидов человека и мыши. Выяснено, что, несмотря на гиперактивацию сперматозоидов как человека, так и мыши, только сперматозоиды человека демонстрируют полный поворот на 360 градусов вдоль длинной оси, в то время как сперматозоиды мыши чередуют между собой повороты на 180 градусов [19]. Ряд предыдущих

исследований показал, что подвижность и скорость сперматозоидов зависят от количества доступного АТФ и, следовательно, изменения в движении сперматозоидов, происходящие во время капацитации и гиперактивации, могут включать изменения в биоэнергетике сперматозоидов.

Кальций является важным ионом, который регулирует подвижность сперматозоидов, их емкость и акросомную реакцию, т.е. три процесса, необходимые для успешного оплодотворения. Акросомальная реакция позволяет сперматозоиду проникнуть в яйцеклетку. Для прохождения акросомальной реакции сперматозоид должен находиться в репродуктивном тракте женщины в течение нескольких часов, когда происходит серия биохимических преобразований, которые в совокупности называются капацитацией.

Регуляцию концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  реализуют несколько видов ионных каналов: потенциал-зависимые, цАМФ- и цГМФ-зависимые и некоторые другие. Эти каналы сосредоточены на плазматической мембране по всей поверхности жгутика. Существует предположение, что изменение направления движения сперматозоида происходит под действием смены траектории колебания жгутика.

Мембрана клеток жгутиков содержит селективные кальциевые ионные каналы, получившие название CatSper [28]. Данный комплекс состоит из семи субъединиц, которые вместе образуют специфический для сперматозоидов катионный канал, экспрессируемый исключительно в жгутике. Таким образом, внезапное повышение уровня кальция приводит к тому, что жгутик образует более глубокие изгибы, с большей силой проталкивая сперматозоиды через вязкую среду репродуктивного тракта.

Во время капацитации у сперматозоидов развивается уникальный паттерн подвижности, называемой гиперактивированной, который необходим для успешного оплодотворения. Основным  $\text{Ca}^{2+}$ -каналом, который опосредует гиперактивированную подвижность, является специфический для сперматозоидов CatSper, расположенный в хвосте сперматозоида.

При исследовании гена *Kcnu1* у самцов мышей выяснилось, что делеция этого гена приводит к изменению формы жгутика на конфигурацию «шпильки» [9]. Вследствие чего страдает подвижность сперматозоидов.

В эякуляте человека активация CatSper обусловлена двумя факторами: внутрижгутиковой щелочностью (рН в диапазоне 7,9–8,5 [16]) и воздействием прогестерона на сперматозоиды [2].

Значимую роль в процессе гиперактивации играет щелочная рН реакция среды [32]. Ионные каналы контролируют перемещение сперматозоидов в женском репродуктивном тракте и, таким образом, имеют решающее значение для их способности находить и оплодотворять яйцеклетку. Жгутиковый кальциевый канал CatSper контролирует гиперактивированную подвижность сперматозоидов и зависит от щелочного рН цитоплазмы [17]. При иммуногистохимическом исследовании удалось обнаружить, что SLC9A10-каналы располагаются в основной части жгутика [10].

Высокие концентрации прогестерона, наблюдаемые вокруг яйцеклетки, облегчают движение сперматозоидов к ней и вызывают их активацию, т.е. обеспечивают хемотаксис и способствуют реотаксису. В дополнение к этому было доказано, что домен фермента  $\alpha$ ,  $\beta$ -гидролазы, содержащий белок AVHD2, служит рецептором прогестерона сперматозоидов [13]. То есть CatSper активируется молекулой прогестерона (P4) негеномным образом: P4 связывается

с CatSper как напрямую, так и запускает каскад внутриклеточных реакций с помощью вторичных мессенджеров. Итог взаимодействия с прогестероном один: сенсорный сигнал, получаемый хвостом сперматозоида из окружающей среды, приводит к образованию отчетливого паттерна биения жгутиков.

Таким образом, управляющие единицы в жгутике сперматозоида, состоящие из CatSper, SLC9A10 и ABHD2, специально расположены поверхностно для обеспечения быстрой передачи сигнала и согласованного управления сложным клеточным движением, известным как гиперактивация и вращение [12].

Прежде чем достичь яйцеклетки, сперматозоиды часто задерживаются в эпителиальных клетках фаллопиевой трубы, что означает, что они становятся инертными, если только не подвергаются гиперактивации. Изменение движения и силы движений хвоста позволяет сперматозоиду вырваться из эпителия. Таким образом, только те сперматозоиды, которые подверглись гиперактивации, обладают способностью оплодотворить яйцеклетку.

Процесс гиперактивации актуален для реализации двух взаимосвязанных процессов: реотаксиса сперматозоидов и участия в проникновении в *Zona pellucida* яйцеклетки.

Реотаксис – способность ориентирования и движения сперматозоидов против течения жидкости в женских половых путях.

При хемотаксисе направление движения изменяется к источнику хемоаттрактантов [8].

У человека сперматозоиды проходят через относительно высоковязкую слизь, что играет важную роль в хемотаксисе. При низкой вязкости жгутик постоянно смещается из фокальной плоскости, что ухудшает измерение истинной кривизны [21].

Для обеспечения согласованной регуляции ионные каналы и их регуляторные белки должны быть разделены. Микроскопия с высоким разрешением показала, что управляемые протонные каналы Hv1 распределены асимметрично и что ингибирование этих каналов приводит к уменьшению вращения сперматозоидов вдоль длинной оси [17].

По литературным данным по ходу маточной трубы млекопитающих существует температурный градиент [14]. В истмическом отделе маточной трубы температура более низкая, в ампулярном отделе – более высокая.

Изменение температуры является дополнительным ориентиром для продвижения сперматозоидов по женским половым путям. Термотаксис способствует продвижению сперматозоидов в истмическом отделе, а хемотаксис – в ампулярном отделе маточных труб.

Если же рассматривать влияние гиперактивации сперматозоидов на контактное взаимодействие с яйцеклеткой, стоит отметить открытие R. Yanagimachi в 1969 г.: он предположил, что «энергичное движение» сыграло жизненно важную роль в проникновении в прозрачную зону (*zona pellucida*) [30]. Годы спустя, предположение R. Yanagimachi было подтверждено экспериментами: с использованием различных методов предотвращения гиперактивации без ингибирования реакции акросомы было установлено, что гиперактивированные сперматозоиды хомяка гораздо успешнее проникают в прозрачные зоны ооцитов *in vitro*. На сегодняшний день влияние гиперактивации на *Zona pellucida* рассматривают только в комплексе с акросомальной реакцией как два взаимно дополняющих процесса [29]. Прозрачная зона, в свою очередь, является сильным индуктором

гиперактивированной подвижности сперматозоидов, и эффект более выражен среди популяций сперматозоидов с нормальной морфологией [30].

В условиях клинической практики нарушение/отсутствие способности у сперматозоидов к гиперактивации приводит к бесплодию [24, 26]. В программах лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в качестве стимуляторов подвижности сперматозоидов используются ингибиторы фосфодиэстеразы (пентоксифиллин, кофеин, теофиллин). При их отсутствии содержание циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в мужской половой клетке остается неизменным и коррелирует только с гиперподвижностью и амплитудой латерального смещения головки сперматозоида. Накопление цАМФ приводит к стимуляции цАМФ-зависимой киназы [22], а она, в свою очередь, индуцирует фосфорилирование белков хвостика, что в результате инициирует непродолжительные биения.

На сегодняшний день большое значение в медицине получила система CASA (computer-aided sperm analysis), предназначенная для проведения надежной оценки характеристик паттерна движения сперматозоидов. Данный метод может быть использован как для диагностики бесплодия у людей, так и при подготовке к зачатию с целью выявления субпопуляций сперматозоидов либо с соответствующей кинематикой для проникновения в цервикальную слизь, либо с гиперактивированной подвижностью в условиях её повышенной ёмкости [6, 20, 25].

**Выводы.** Таким образом, подвижность сперматозоидов, приобретаемая в процессе их гиперактивации, является жизненно важной функциональной характеристикой, которая определяет способность мужских половых клеток проникать и мигрировать как в цервикальную слизь, так и в оболочку яйцеклетки (и в конечном счете оплодотворять её). Нарушение процессов гиперактивации или ее отсутствие может приводить к отсутствию оплодотворения и, следовательно, быть одной из причин бесплодия в паре.

#### Литература

1. Alvarez L., Friedrich B.M., Gompper G. et al. The computational sperm cell. *Trends. Cell. Biol.*, 2014, vol. 24(3), pp. 198–207. DOI:10.1016/j.tcb.2013.10.004.
2. Arcelay E., Salicioni A.M., Wertheimer E. et al. Identification of proteins undergoing tyrosine phosphorylation during mouse sperm capacitation. *Int. J. Dev. Biol.*, 2008, vol. 52(5-6), pp. 463–472. DOI: 10.1387/ijdb.072555ea.
3. Armon L., Eisenbach M. Behavioral mechanism during human sperm chemotaxis: involvement of hyperactivation. *PLoS One*, 2011, vol. 6(12), p. e28359. DOI: 10.1371/journal.pone.0028359.
4. Bastiaan H., Franken H., Franken D. The influence of homogenous zona pellucida on human spermatozoa hyperactivation, acrosome reaction and zona binding. *Andrologia*, 2007, vol. 39(1), pp. 7–11. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2006.00751.x.
5. Berendsen J.T.W., Kruit S.A., Atak N. et al. Flow-Free Microfluidic Device for Quantifying Chemotaxis in Spermatozoa. *Anal. Chem.*, 2020, vol. 92(4), pp. 3302–3306. DOI: 10.1021/acs.analchem.9b05183p.
6. Björndahl L., Barratt C.L.R., Mortimer D. et al. Standards in semen examination: publishing reproducible and reliable data based on high-quality methodology. *Hum. Reprod.*, 2022, vol. 37(11), pp. 2497–2502. DOI: 10.1093/humrep/deac189.PMID: 36112046.
7. Carlson A.E., Westenbroek R.E., Quill T. et al. CatSper1 required for evoked Ca<sup>2+</sup> entry and control of flagellar function in sperm. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, vol. 100(25), pp. 14864–14868. DOI: 10.1073/pnas.2536658100.
8. Cohen-Dayag A., Rait D., Tur-Kaspa I. et al. Sequential acquisition of chemotactic responsiveness by human spermatozoa. *Biol. Reprod.*, 1994, vol. 50(4), pp. 786–790. DOI: 10.1095/biolreprod50.4.786.
9. De La Vega-Beltran J.L., Sánchez-Cárdenas C., Krapf D. et al. Mouse sperm membrane potential hyperpolarization is necessary and sufficient to prepare sperm for the acrosome reaction. *J. Biol. Chem.*, 2012, vol. 287(53), pp. 44384–44393. DOI: 10.1074/jbc.M112.393488.
10. Finkelstein M., Etkovitz N., Breitbart H. Ca<sup>2+</sup> signaling in mammalian spermatozoa. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2020, vol. 516, p. 110953. DOI: 10.1016/j.mce.2020.110953.



11. Hansen J.N., Rassmann S., Jikeli J.F. et al. SpermQ—a Simple Analysis Software to Comprehensively Study Flagellar Beating and Sperm Steering. *Cells.*, 2018, vol. 8(1), p. 10. DOI: 10.3390/cells8010010.
12. Hermes G.H., Herrera P.H., Montoya F. et al. Human sperm uses asymmetric and anisotropic flagellar controls to regulate swimming symmetry and cell steering. *Science Advances*, 2020, vol. 6(31), eaba5168. DOI: 10.1126/sciadv.aba5168.
13. Ho H.C., Granish K.A., Suarez S.S. Hyperactivated motility of bull sperm is triggered at the axoneme by Ca<sup>2+</sup> and not cAMP. *Dev. Biol.*, 2002, vol. 250(1), pp. 208–217. DOI: 10.1006/dbio.2002.0797.
14. Hunter R.H., Nichol R. A preovulatory temperature gradient between the isthmus and ampulla of pig oviducts during the phase of sperm storage. *J. Reprod. Fertil.*, 1986, vol. 77(2), pp. 599–606. DOI: 10.1530/jrf.0.0770599.
15. Ishijima S., Mohri H., Overstreet J.W. et al. Hyperactivation of monkey spermatozoa is triggered by Ca<sup>2+</sup> and completed by cAMP. *Mol. Reprod. Dev.*, 2006, vol. 73(9), pp. 1129–1139. DOI: 10.1002/mrd.20420.
16. Krapf D., Arcelay E., Wertheimer E.V. et al. Inhibition of Ser/Thr phosphatases induces capacitation-associated signaling in the presence of Src kinase inhibitors. *J. Biol. Chem.*, 2010, vol. 285(11), pp. 7977–7985. DOI: 10.1074/jbc.M109.085845.
17. Miller M.R., Kenny S.J., Mannowetz N. et al. Asymmetrically Positioned Flagellar Control Units Regulate Human Sperm Rotation. *Cell. Rep.*, 2018, vol. 24(10), pp. 2606–2613. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.08.016.
18. Miller M.R., Mannowetz N., Iavarone A.T. et al. Unconventional endocannabinoid signaling governs sperm activation via the sex hormone progesterone. *Science*, 2016, vol. 352(6285), pp. 555–559. DOI:10.1126/science.aad6887.
19. Minhas S., Bettocchi C., Boeri L. et al. EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health, 2021, Update on Male Infertility. *Eur. Urol.*, 2021, vol. 80(5), pp. 603–620. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.08.014.
20. Mortimer S.T., van der Horst G., Mortimer D. The future of computer sperm-aided sperm analysis. *Asian J. Androl.*, 2015, vol. 17(4), pp. 545–553. DOI: 10.4103/1008-682X.154312.
21. Smith D.J., Gaffney E.A., Gadéha H. et al. Bend propagation in the flagella of migrating human sperm, and its modulation by viscosity. *Cell. Motil. Cytoskeleton*, 2009, vol. 66(4), pp. 220–236. DOI: 10.1002/cm.20345.
22. Spehr M., Schwane K., Riffell J.A. et al. Particulate adenylate cyclase plays a key role in human sperm olfactory receptor-mediated chemotaxis. *J. Biol. Chem.*, 2004, vol. 279(38), pp. 40194–40203. DOI: 10.1074/jbc.M403913200.
23. Stival C., Puga Molina L. del C., Paudel B. et al. Sperm Capacitation and Acrosome Reaction in Mammalian Sperm. *Adv. Anat. Embryol. Cell. Biol.*, 2016, vol. 220, pp. 93–106. DOI: 10.1007/978-3-319-30567-7\_5.
24. Van der Horst G. Status of Sperm Functionality Assessment in Wildlife Species: From Fish to Primates. *Animals (Basel)*, 2021, vol. 11(6), p. 1491. DOI: 10.3390/ani11061491.
25. Van der Horst G., Bennett M., Bishop J.D.D. CASA in invertebrates. *Reprod. Fertil. Dev.*, 2018, vol. 30(6), pp. 907–918. DOI: 10.1071/RD17470.
26. Van der Horst G., Maree L. Origin, migration and reproduction of indigenous domestic animals with special reference to their sperm quality. *Animals (Basel)*, 2022, Mar. 5, vol. 12(5), p. 657. DOI: 10.3390/ani12050657.PMID: 35268225.
27. Van der Horst G., Maree L. Sperm form and function in the absence of sperm competition. *Mol. Reprod. Dev.*, 2014, Mar., vol. 81(3), pp. 204–216. DOI: 10.1002/mrd.22277.
28. Visconti P.E., Moore G.D., Bailey J.L. et al. Capacitation of mouse spermatozoa. II. Protein tyrosine phosphorylation and capacitation are regulated by a cAMP-dependent pathway. *Development.*, 1995, vol. 121(4), pp. 1139–1150. DOI: 10.1242/dev.121.4.1139.
29. Wang D., Hu J., Bobulescu I.A. et al. A sperm-specific Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger (sNHE) is critical for expression and in vivo bicarbonate regulation of the soluble adenylyl cyclase (sAC). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, vol. 104(22), pp. 9325–9330. DOI: 10.1073/pnas.0611296104.
30. Wang D., King S.M., Quill T.A. et al. A new sperm-specific Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger required for sperm motility and fertility. *Nat. Cell. Biol.*, 2003, vol. 5(12), pp. 1117–1122. DOI: 10.1038/ncb1072.
31. Yanagimachi R. In vitro capacitation of hamster spermatozoa by follicular fluid. *J. Reprod. Fertil.*, 1969, vol. 18(2), pp. 275–286. DOI: 10.1530/jrf.0.0180275.
32. Zeng X.H., Yang C., Kim S.T. et al. Deletion of the Slo3 gene abolishes alkalization-activated K<sup>+</sup> current in mouse spermatozoa. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, vol. 108(14), pp. 5879–5884. DOI: 10.1073/pnas.1100240108.

---

**БЕЛЯЕВА ЛИДИЯ АЛЕКСАНДРОВНА** – аспирантка кафедры гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет, Россия, Самара (lilabel@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2095-0452>).

ШУРЫГИНА ОКСАНА ВИКТОРОВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии и эмбриологии, профессор кафедры репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики, Самарский государственный медицинский университет; заведующая эмбриологической лабораторией, Клинический госпиталь ИДК «Мать и дитя», Россия, Самара (oks-shurygina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3903-4350>).

ЖИЛКИНА МАРИЯ ПАВЛОВНА – студентка IV курса института клинической медицины, Самарский государственный медицинский университет, Россия, Самара (jilkina.masha@yandex.ru).

МИРОНОВ СЕРГЕЙ ЮРЬЕВИЧ – соискатель ученой степени кандидата медицинских наук кафедры гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет, Россия, Самара (mironov0511@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9291-5376>).

КУЛАКОВА ОЛЕСЯ ВИКТОРОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет, Россия, Самара (olesvk@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8318-0355>).

БОВТУНОВА СВЕТЛАНА СЕРГЕЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет, Россия, Самара (s.s.bovtunova@samsmu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4920-2511>).

ШУРЫГИНА АЛИНА СЕРГЕЕВНА – студентка III курса института клинической медицины, Самарский государственный медицинский университет, Россия, Самара (Al.shurygina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8923-6446>).

Lidiya A. BELYAEVA, Oksana V. SHURYGINA, Maria P. ZHILKINA, Sergey Yu. MIRONOV, Olesya V. KULAKOVA, Svetlana S. BOVTUNOVA, Alina S. SHURYGINA

#### HYPERACTIVATION OF SPERMATOZOA AND ITS ROLE IN THE FERTILIZATION PROCESS

**Key words:** spermatozoid, hyperactivation, infertility, fertilization.

To date, according to the WHO estimates, every sixth person in the world faces the problem of infertility, while the contribution of the male factor is, according to various sources, from 30 to 50%. Understanding the cellular and molecular processes that lead to spermatozoa motility is necessary for accurate diagnosis and finding solutions to this problem.

**The purpose of the review** is to analyze and evaluate current data on the problem of spermatozoa hyperactivation, the causes of its violation, molecular mechanisms and prognostic value.

**Materials and methods.** Domestic and foreign sources of literature dated from 1987 to 2022 were used, they were taken from electronic libraries of scientific publications and medical databases, in particular "CyberLeninka", "Google Academy", "ScienceResearch", Elibrary.ru and PubMed. The review included the sources relevant to the topic of this review, which were searched using keywords such as spermatozoid, hyperactivation, infertility, fertilization.

**Research results.** Hyperactivation of spermatozoa is one of the factors that ensure fertilization. This is a Ca<sup>2+</sup> and energy-dependent process due to the normal operation of CatSper and K<sub>Sper</sub> channels, as well as cAMP-, cGMP-dependent, potential-dependent channels. In the absence of the SLC9A10 gene in male mice, spermatozoa mature immobile, despite satisfactory spermatogenesis. The control units in the sperm flagella, consisting of CatSper, SLC9A10 and ABHD2, located on the surface, are necessary to ensure rapid signal transmission and coordinated control of complex cellular movement (hyperactivation and rotation).

**Conclusions.** The motility of spermatozoa acquired during their hyperactivation is a vital functional characteristic that determines the ability of male germ cells to penetrate and migrate both into the cervical mucus and into the oocyte membrane (and ultimately fertilize it). Violation of hyperactivation processes or its absence can result in fertilization failure and, in consequence of, be one of the causes of infertility in a couple.

LIDIYA A. BELYAEVA – Post-Graduate Student, Department of Histology and Embryology, Samara State Medical University, Russia, Samara (lilbel@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2095-0452>).

OKSANA V. SHURYGINA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Histology and Embryology, Department of Reproductive Medicine, Clinical Embryology and Genetics, Samara State Medical University; Head of the Embryological Laboratory, Clinical Hospital IDK "Mother and Child", Russia, Samara (oks-shurygina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3903-4350>).

MARIA P. ZHILKINA – 4<sup>th</sup> year Student, Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University, Russia, Samara (jilkina.masha@yandex.ru).

SERGEY Yu. MIRONOV – a Competitor of Scientific Degree of Candidate of Medical Sciences Science, Department of Histology and Embryology, Samara State Medical University, Russia, Samara (mironov0511@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9291-5376>).

OLESYA V. KULAKOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Histology and Embryology, Samara State Medical University, Russia, Samara (olesvk@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8318-0355>).

SVETLANA S. BOVTUNOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Histology and Embryology, Samara State Medical University, Russia, Samara (s.s.bovtunova@samsmu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4920-2511>).

ALINA S. SHURYGINA – 3<sup>rd</sup> year Student, Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University, Russia, Samara (Al.shurygina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8923-6446>).

**Формат цитирования:** *Беляева Л.А., Шурьгина О.В., Жилкина М.П., Миронов С.Ю., Кулакова О.В., Бовтунова С.С., Шурьгина А.С.* Гиперактивация сперматозоидов и ее роль в процессе оплодотворения [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2024. – № 1. – С. 74–81. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/1/8>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-1-74-81.

Т.А. НЕМИРОВСКАЯ, Е.Е. ФОМИНА, Р.А. БРЕДИХИН,  
Р.В. АХМЕТЗЯНОВ, А.Г. ГАПТРАВАНОВ, Д.Н. НУРИЕВ**ДИАГНОСТИКА КОМБИНИРОВАННЫХ ВАРИАНТОВ СТРОЕНИЯ  
ЛЕВОЙ ПОЧЕЧНОЙ ВЕНЫ  
(обзор литературы с клиническим примером)**

**Ключевые слова:** ретроаортальная левая почечная вена, аномалии венозной системы, задний nutcracker-синдром, КТ-флебография малого таза.

*Притоки нижней полой вены, в частности почечные вены, характеризуются вариабельностью строения и вариантами коллатералей, что вызывает затруднения в интерпретации диагностических изображений.*

**Цель обзора** – продемонстрировать важность детальной визуализации вариантов строения почечных и надпочечниковых вен на примере обзора литературы.

**Материалы и методы.** Проведен литературный поиск в базе данных PubMed, а также приведены иллюстративные клинические данные. В качестве научных методов использованы методы анализа и обобщения.

**Результаты.** Представлен обзор литературы по комбинированной венозной аномалии – дистопии с ретроаортальным расположением левой почечной вены и самостоятельного ствола левой надпочечниковой вены со схематичными изображениями вариантов строения почечных и надпочечниковых вен, приведен клинический пример пациента с соответствующей аномалией, а также возможное объяснение компенсации нарушений венозного оттока через ретроаортальную почечную вену – дренирование преимущественно в систему воротной вены.

**Выводы.** Знание особенностей строения притоков нижней полой вены позволяет объяснить симптомы и клинические проявления у данных пациентов с целью определения дальнейшей лечебной тактики.

**Введение.** Строение венозной системы по сравнению с артериальной системой человека характеризуется большей вариабельностью. Наблюдаются варианты строения, не имеющие большого клинического значения, а также существенные изменения, сопровождающиеся клиническими симптомами, или аномалии строения. Клинические проявления зачастую бывают неспецифическими, и заподозрить венозную патологию позволяет только расширенная диагностическая программа, которая не ограничивается ультразвуковым исследованием, а включает также и рентгеноконтрастные методики. Компьютерная томография в режиме флебографии является удобной и простой в реализации методикой, требующей небольшой предварительной подготовки пациента. При этом она, в отличие от других модальностей, позволяет получить подробные анатомические сведения, в том числе о взаимосвязи нетипично расположенных венозных притоков с другими структурами организма.

**Цель обзора** – продемонстрировать важность детальной визуализации венозных структур у пациента с комплексным вариантом строения притоков нижней полой вены (НПВ) – дистопией и ретроаортально расположенной левой почечной веной (ЛПВ) и самостоятельной левой надпочечниковой веной.

**Материал и методы.** Проведен литературный поиск в базе данных PubMed за период с 2000 по 2023 г. в отношении клинических наблюдений сочетаний аномалий строения ЛПВ и левой надпочечниковой вены с использованием комбинации ключевых слов «left renal vein anomaly», «left adrenal vein dystopy», «left renal vein dystopy», «posterior nutcracker». В обзор включались обзорные статьи, метаанализы и клинические наблюдения. По аннотациям

отобрано 68 публикаций, 1 была удалена в связи с отсутствием полнотекстовой статьи. После изучения полнотекстовых статей для включения в обзор были отобраны 35 публикаций (удаленные статьи не соответствовали заданной тематике или были дублирующими). Также использованы клинические данные и диагностические изображения пациента с клиническими проявлениями синдрома тазового венозного полнокровия. Представлены иллюстративные изображения, полученные методикой КТ-флебографии. В качестве научных методов использованы методы анализа и обобщения.

**Результаты.** Формирование НПВ представляет собой сложный процесс, состоящий из многочисленных этапов. К 8-й неделе внутриутробного развития формируются три параллельные венозные протосистемы: задние кардинальные вены, субкардинальные вены и супракардинальные вены [20]. В течение следующих двух недель закладывается почечно-надпочечниковый венозный комплекс [9]. На 5-й неделе развития, когда в мезонефросе формируются субкардинальные сплетения, поток перенаправляется от задних кардинальных вен к более вентральным и параллельно расположенным субкардинальным венам. На 7-й неделе мезонефрос увеличивается и мигрирует медиально совместно с субкардинальными венами, формирующими межсубкардинальный анастомоз [5, 20].

Анастомотические сообщения между субкардинальными и супракардинальными венами образуют парааортальное венозное кольцо («почечный воротник»), охватывающее аорту [20]. Первоначально каждая почка связана с почечным воротником через пару вен, дорзальной и вентральной ножками [34]. Впоследствии происходит облитерация дорзальных почечных вен с обеих сторон, анастомоза между субкардинальной и супракардинальной венами слева, межсупракардинального анастомоза и левой супракардинальной вены, а вентральная вена образует почечные вены [14, 19, 22]. Надпочечниковые вены отходят как от субкардинальной вены проксимальнее НПВ, так и от нижней кардинальной вены дистальнее НПВ [8, 9]. Каудальный отдел левой субкардинальной вены, которая впадает в субкардинальный синус, сообщается с левым надпочечником и сохраняется у взрослых как левая надпочечниковая вена. Участок правой субкардинальной вены, краниальнее субкардинального синуса и каудальнее гепато-субкардинального соединения, сообщается с правым надпочечником и позже становится правой надпочечниковой веной [5].

Чаще всего почечные вены располагаются на уровне между первым и вторым поясничными позвонками [1]. Венозный отток от каждого из надпочечников осуществляется в единственную вену, которая справа дренируется в нижнюю полую вену и слева соединяется с левой нижней диафрагмальной веной, образуя диафрагмально-надпочечниковый ствол, который впадает в верхнюю стенку левой почечной вены [10]. Левая надпочечниковая вена соединяется с левой нижней диафрагмальной веной перед впадением в ЛПВ на расстоянии 3–5 см от НПВ; она может удваиваться и принимать другие притоки. Правая надпочечниковая вена, отходя спереди от верхушки надпочечника, впадает в заднелатеральный край НПВ. Небольшие поверхностные капсулярные вены, дренирующие окружающий жир с железистой поверхности, и забрюшинные вены сообщаются с обеими надпочечниковыми венами [3, 5].

В норме левая почка дренируется одной почечной веной, тем не менее существует значительная вариабельность нормальных вариантов строения почечных вен [33, 35], первая их классификация была представлена Т. Smithuis в 1956 г. (цит. по: [26]), а в 1974 г. V.P. Chaung et al. предложили следующую классификацию вариантов ЛПВ: преаортальная, кольцевидная, ретроаортальная

и добавочная почечные вены (цит. по: [7]). В настоящее время используется классификация, согласно которой различают три основных типа строения почечных вен (I, II, III) с подтипами в зависимости от варианта дренирования первичных притоков [25] (рис. 1). Наиболее распространенным является тип IA, который представляет собой вариант слияния двух основных притоков с формированием единой почечной вены. Тип IIA характеризуется наличием нескольких притоков – например, верхнего, среднего, нижнего. Тип IB характеризуется дополнительным задним основным притоком. Любые добавочные сосуды, отходящие от почки и независимо впадающие в НПВ, считаются нормальным вариантом строения, обозначаются как дополнительные почечные вены и классифицируются как тип III [26]. Они чаще встречаются справа [18] вследствие персистирования мезонефрических вен и реже слева, потому что на этой стороне регрессирует самый большой компонент венозной системы [17]. Однако эта классификация не учитывает аномалии строения почечных вен [13].

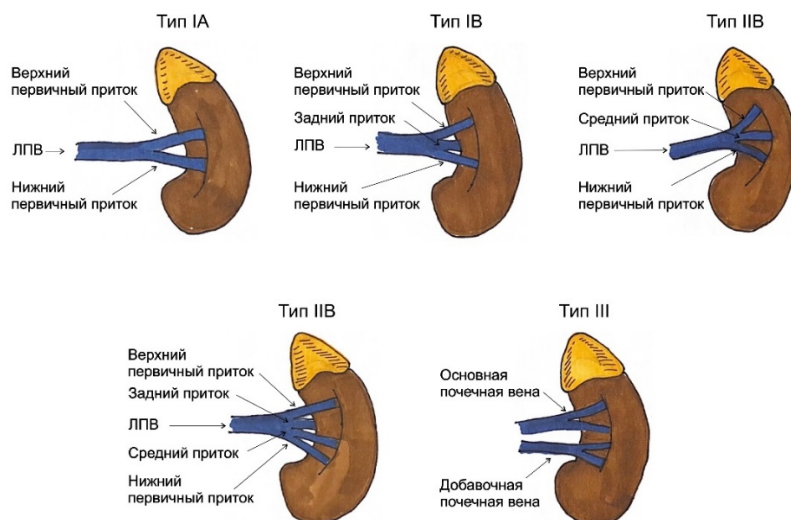


Рис. 1. Классификация основных притоков почечной вены

Аномалии почечных вен возникают в результате неправильной регрессии или персистирующих эмбриональных вен или же тромбоза во внутриутробном или перинатальном периоде [20, 34]. В литературе отсутствует единое мнение о классификации аномалий почечных вен [4], тем не менее выделяют три основных подгруппы: ретроаортальная левая почечная вена (РЛПВ), циркумаортальная или кольцевидная левая почечная вена (КЛПВ) и множественные почечные вены [22, 26]. РЛПВ обусловлена персистированием дорзального отдела венозного воротника и персистированием центральной ветви эмбриональной почечной вены, в сочетании с полной регрессией передних субкардинальных вен, т.е. остаются только ретроаортальные супракардинальные вены [22, 24]. Она может впадать в НПВ на том же уровне или ниже уровня ее отхождения от почки [1].

По мнению различных исследователей, распространенность РЛПВ в диапазоне от 0,3% до 17% [6, 19, 23, 26, 33]. W. Hoeltl et al. выделяют два основных типа РЛПВ в зависимости от характера облитерации эмбрионального почечного

венозного воротника: при типе I сохраняются левый субсупракардинальный анастомоз, межсупракардинальный анастомоз и левая дорзальная почечная вена, а также происходит облитерация вентральной почечной вены слева, что дает начало единственной ретроаортальной, но ортотопической левой почечной вене; при типе II происходит облитерация субсупракардинального анастомоза слева и левой супракардинальной вены, а также межсубкардинального и межсупракардинального анастомозов, в результате формируется единственная РЛПВ на уровне L4-L5 позвонков и соединяется с гонадной веной и восходящими поясничными венами [14]. Другие авторы [2, 13] выделяют три типа. В публикации Y. Shi et al. выделили два дополнительных подтипа, подтип Ia: когда ЛПВ отходит от ворот почки единым стволом, затем, разделяясь на две ветви, опоясывает брюшную аорту и впадает в нижнюю полую вену, и подтип Ib: когда от ворот почки отходят два ствола ЛПВ, опоясывают брюшную аорту, а затем впадают в НПВ [30]. S. Hostiuc et al. выделяют подтип IV (рис. 2) [15].

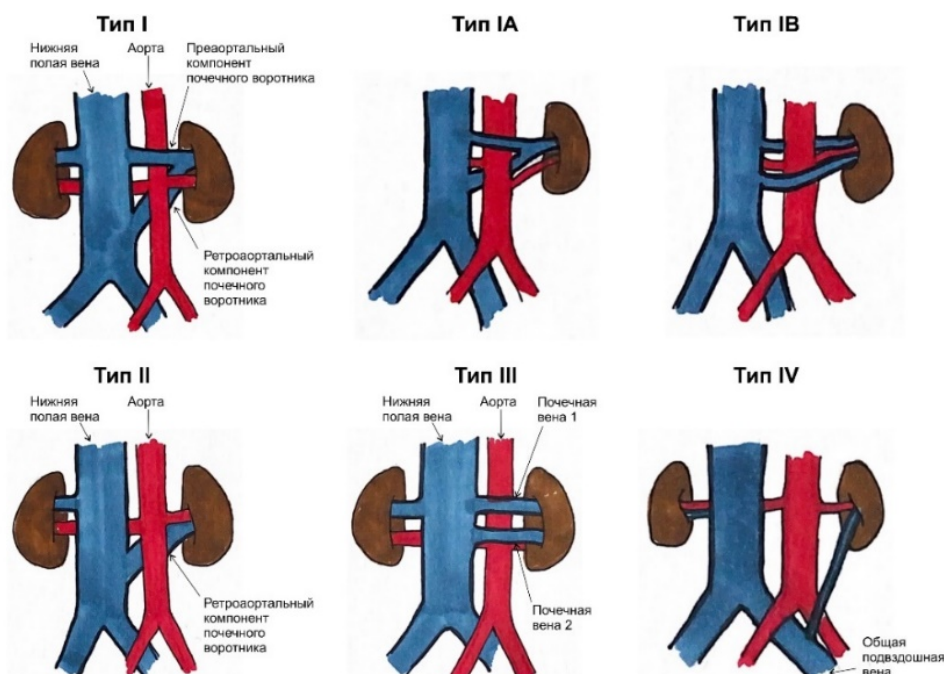


Рис. 2. Обобщенная классификация аномалий строения левой почечной вены:

тип I – вентральная преаортальная ветвь левой почечной вены облитерируется, тогда как дорзальная ретроаортальная ветвь сохраняется и впадает в НПВ в типичном месте; тип II – облитерация вентральной преаортальной ветви ЛПВ, а оставшаяся дорзальная ветвь формирует РЛПВ. Левая почечная вена располагается на уровне L4-L5 поясничного отдела позвоночника и впадает в гонадную и восходящую поясничные вены перед впадением в НПВ; тип III – КЛПВ или венозный воротник, обусловлен сохранением субсупракардинального и межсупракардинального анастомозов и дорзальной ветви ЛПВ; тип IV – РЛПВ впадает в левую общую подвздошную вену вследствие облитерации вентральной преаортальной ножки ЛПВ

В публикации S. Heidler et al. отмечается, что тип I является наиболее частым вариантом – порядка 0,53%. Кроме того, распространенность типа II составила 0,05%, типа III – 0,16% и типа IV – 0,025% [13]. W. Hoeltl et al. сообщили, что частота типов I и II по данным патоморфологического исследования составила

0,56% [14]. По данным КТ тип I и тип II были выявлены у 0,26% и 0,38% из 4520 пациентов соответственно [19]. Рядом авторов [19, 25, 33] представлены описания клинических наблюдений различных вариантов строения ЛПВ.

Сведения об анатомических вариациях надпочечниковых вен ограничены. В патоморфологических исследованиях наблюдалось преобладание правосторонних вариантов [27]. В частности, выявлены варианты впадения правой надпочечниковой вены в нижнюю печеночную вену, правую почечную вену или их сочетание [28]. Также обнаружен случай удвоения правой надпочечниковой вены, одна из которых впадала в НПВ, а другая – в добавочную печеночную вену [27]. Наиболее распространенной локализационной аномалией слева была добавочная вена надпочечника, впадающая в левую нижнюю диафрагмальную вену [28]. Другие варианты строения левой надпочечниковой вены включают удвоение, при котором как левая надпочечниковая вена, так и нижняя диафрагмальная вена впадают в почечную вену, в гонадную вену, или вариант, когда одна из надпочечниковых вен впадает в почечную вену, а вторая – в левую поясничную вену [5, 27]. В случае удвоения ЛПВ левая надпочечниковая вена впадает в переднюю почечную вену [7]. При ретроаортальном расположении ЛПВ левая надпочечниковая вена может впасть непосредственно в НПВ [31]. Также она может впасть в систему непарной-полунепарной вен. Впадение левой надпочечниковой вены напрямую в НПВ также наблюдалось у пациентов с эктопией или аплазией левой почки, с транспозицией НПВ [10]. Описан случай дренирования непосредственно в НПВ в сочетании с удвоением почечной вены. [5] У большинства пациентов с агенезией и эктопией почек надпочечники находятся в типичном анатомическом положении, и поэтому левая надпочечниковая вена сохраняет связь с НПВ [28].

**Клинический пример.** Пациент К. (мужской пол, возраст 32 года) в мае 2022 г. обратился в отделение сосудистой хирургии ГАУЗ «Межрегиональный Клинико-Диагностический Центр» с жалобами на боли в обеих нижних конечностях и в малом тазу, которые появились после эндовенозной лазерной коагуляции вен нижних конечностей.

Пациент был госпитализирован с предварительным диагнозом: Варикозная болезнь нижних конечностей и малого таза. Класс C1EpAsPr LII обеих нижних конечностей, ЭВЛК обеих нижних конечностей в 2022 г. (Шифр МКБ-10: I83.9). В ходе госпитализации было проведено лабораторно-инструментальное обследование. Отклонения лабораторных показателей не наблюдались. Внешние изменения нижних конечностей не отмечались, однако было выявлено расширение вен задней поверхности голей и вен тела пениса.

По данным ультразвукового исследования вен нижних конечностей с использованием аппарата LOGIQ E9, линейного датчика 9L значимые изменения выявлены не были. По данным ультразвукового исследования сосудов почек в В-режиме венозные гемодинамические показатели находились в пределах нормы. Признаков экстравазальной компрессии левой почечной вены не выявлялось.

По данным селективной флебографии на пробе Вальсальвы наблюдался двусторонний сброс контрастного вещества по ОБВ до уровня верхней трети бедра. Признаков расширения тазовых вен не наблюдалось.

Также у пациента была выполнена КТ-флебография на 512-детекторном компьютерном томографе GE Revolution 520 с параметрами 120 кВ, 350 мА.

Сканирование проводилось в отсроченной фазе после введения 120 мл йодсодержащего контрастного вещества (концентрация йода 350 мг/мл) со скоростью 2,5 мл/мин с промыванием физиологическим раствором.



Были выявлены следующие изменения (рис. 3): расширение печеночного сегмента НПВ до  $39,6 \times 36,2$  мм, почечного сегмента НПВ (на уровне впадения правой почечной вены) до  $41,5 \times 27,5$  мм, с паравертебральной коллатералью диаметром 11 мм. ЛПВ характеризовалась поздним формированием конfluence, располагалась ретроаортально и впадала в стенку НПВ на уровне тела LIII позвонка.

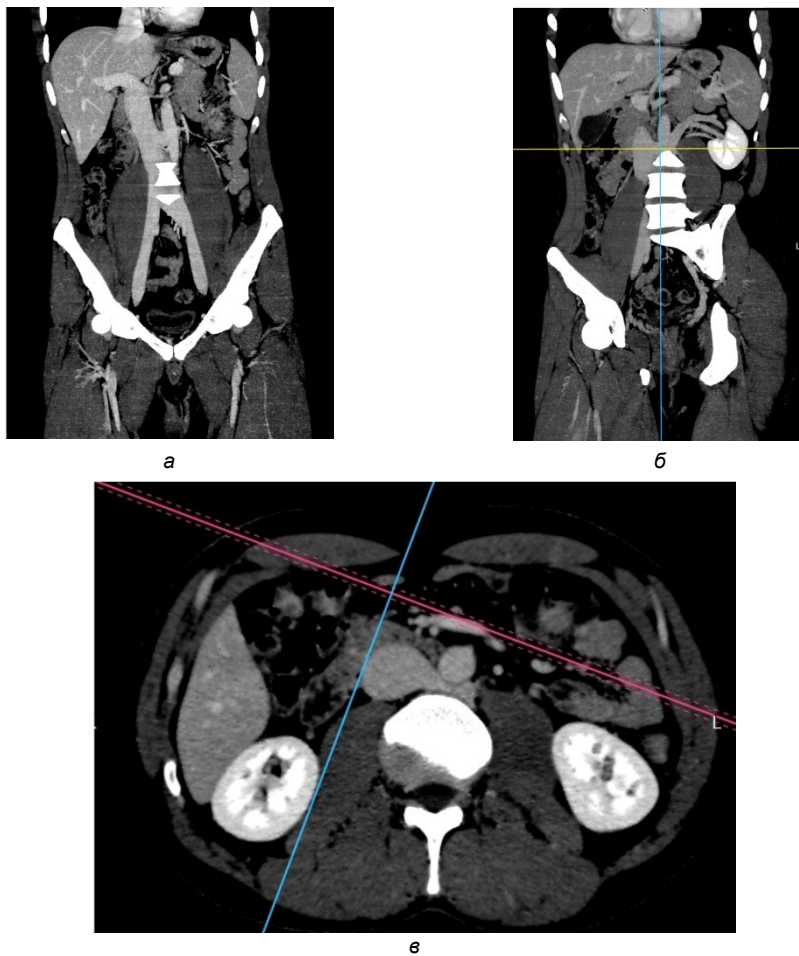


Рис. 3. КТ-флебограммы пациента К.:  
а – надпочечниковая вена; б – дистопированная ЛНПВ;  
в – признаки ретроаортальной компрессии ЛНПВ

Поперечный размер ретроаортального отдела ЛПВ составлял  $33,7 \times 5,2$  мм (с сужением до 1,5 мм по верхнему контуру) с неровной стенкой. На уровне типичной локализации ЛПВ между аортой и верхней брыжеечной артерией визуализировался сосуд диаметром 4,5 мм, равномерно контрастирующийся на всем протяжении, направленный в сторону левого надпочечника, где четко визуализировались впадающие в него надпочечниковая и нижняя диафрагмальная ветви. Аортomezентериальный угол составлял 48 градусов. Отмечалось варикозное расширение парапростатических

венозных сплетений до 21,2 мм слева и до 12 мм справа с включениями кальцинатов. На уровне мошонки отмечалось варикозное расширение яичковых вен до 12 мм с обеих сторон, однако в полости малого таза диаметр правой яичковой вены составлял 3,5 мм, в верхнем и среднем сегментах 6 мм с неравномерным контрастированием, с гиподенсивными тяжами в просвете. Левая яичковая вена имела диаметр 6,5 мм в полости малого таза, была неравномерно сужена до 4 мм в среднем сегменте, впадала в одну из ветвей левой почечной вены, где имела диаметр 7,2 мм. Кроме того, на уровне тела LIV позвонка в нее впадал венозный ствол диаметром 5,6 мм, формируемый путем слияния мелких ветвей на уровне ворот селезенки. Визуализировался супрапубитальный анастомоз диаметром 3,6 мм. С обеих сторон визуализировались расширенные запирающие вены – до 4,5 мм справа и до 6,8 мм слева. Селезеночная вена была расширена до 12,5 мм на всем протяжении. Также отмечались расширенные ветви левой желудочной вены. Селезеночный индекс составлял 653,6 мм, расчетный объем селезенки составлял 409,1 мм<sup>3</sup>, расчетная масса селезенки составляла 419,6 г. Расчетный объем печени составлял 1633,9 мм<sup>3</sup>. Левая почка располагалась между LI-LIII позвонками. Левый надпочечник не был увеличен, но имелось неравномерное утолщение кортикального слоя.

Таким образом, по данным КТ-флебографии были выявлены (рис. 4):

- дистопия и ретроаортальное расположение ЛПВ с признаками компрессии;
- впадение левой надпочечниковой вены самостоятельным стволом в стенку НПВ с локализацией в аортomezентериальном углу без признаков компрессии;
- признаки посттромботических изменений в обеих яичковых венах;
- признаки активации ренолиенального анастомоза;
- признаки расширения портальной венозной системы.

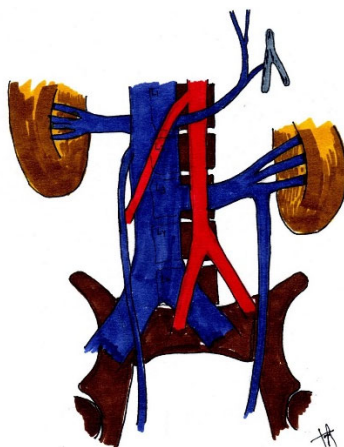


Рис. 4. Схематичное изображение варианта строения притоков НПВ пациента К. по данным КТ-флебографии

**Обсуждение.** Несмотря на то, что РЛПВ чаще всего является случайной находкой, в ряде литературных публикаций подчеркивается ее клиническая значимость [2], в частности, задний *nutcracker*-синдром, связанный с компрессией ретроаортальной ЛПВ между аортой и поясничным отделом позвоночника [6, 29, 32]. В этом случае вследствие венозной гипертензии формируется

варикозное расширение вен почечной лоханки, мочеточника, гонадной вены [19], происходит компенсаторное варикозное расширение сети ретроренальных коллатералей [12]. Описаны случаи артериальной гипертензии на фоне заднего *nutcracker*-синдрома за счет повышения активности ренина плазмы и концентрации альдостерона вследствие венозной гипертензии [13]. Тем не менее взаимосвязь между варикоцеле и РЛПВ была подтверждена лишь в одном исследовании [2], хотя в литературе упоминается, что различные венозные аномалии, включая РЛПВ, могут способствовать развитию варикоцеле [21]. В отличие от переднего *nutcracker* синдрома, для заднего до сих пор не существует референсных значений аортопозвоночного расстояния [11].

В представленном клиническом наблюдении у пациента изначально предполагалось удвоение почечной вены с одним стволом, расположенным преаортально, а с другим – ретроаортально. Однако при детальном анализе было установлено, что имеется единственная дистопированная ретроаортальная вена, соответствующая типу II по классификации W. Hoeltl et al., а второй ствол – это надпочечниковая вена. Такой вывод был сделан на основании типичного расположения сосудистой ветви в проекции надпочечника, а также впадающей в нее нижней диафрагмальной ветви. У пациента наблюдалось варикоцеле. При этом, несмотря на выраженное расширение венозных сплетений малого таза и яичек, у пациента не наблюдалось значимого расширения интраабдоминальных сегментов яичковых вен, а также восходящих поясничных вен и паравертебральных вен (за исключением расширения правой паравертебральной вены). Среди коллатералей наблюдались запирающие вены, ретроренальные коллатерали, в том числе ветвь, впадающая в левую гонадную вену, и надлобковый анастомоз. Значимого расширения вен передней брюшной стенки не наблюдалось. Помимо этого выявлено расширение висцеральных вен, включая нисходящую брыжеечную вену, селезеночной вены, портальных вен. Также визуализировались спленоренальные и спленогонадные анастомозы. Кроме того, выявлено увеличение объема селезенки и селезеночного индекса, которые интерпретируются как спленомегалия. Увеличение объема печени было незначительным, по верхней границе нормальных значений.

Таким образом, у пациента, несмотря на достаточно умеренное расширение яичковых вен, отмечены признаки активации портальной системы, наряду со спленомегалией. Дополнительная аномалия – изолированная левая надпочечниковая вена, не сопровождалась морфологическими изменениями надпочечника, однако увеличение ее диаметра также можно расценивать как компенсаторный механизм венозного оттока, о возможности которого упоминается в публикации Jolg Kim Nam et al. [16].

На основании полученных данных можно было констатировать у пациента наличие заднего *nutcracker*-синдрома, даже в отсутствие выраженного расширения яичковых вен, с активацией как анатомических, так и вспомогательных коллатералей, включая аномально дренирующуюся левую надпочечниковую вену, с активным вовлечением портальной системы за счет портокавальных анастомозов. С учетом появления жалоб пациента после выполненной эндовенозной лазерной коагуляции вен нижних конечностей можно предполагать, что в данном случае поверхностные вены (БПВ) могли играть роль коллатералей в условиях обсуждаемой аномалии строения. Это предположение служит дополнительным аргументом в пользу расширенной оценки венозного кровотока, включая КТ-флебографию, перед оперативным вмешательством, чтобы предотвратить рецидив варикозной болезни вен малого таза и нижних конечностей.

**Выводы.** Венозные аномалии характеризуются значительной вариабельностью и, зачастую, непрогнозируемыми клиническими последствиями. При диагностическом обследовании подобных пациентов следует учитывать вероятность редких аномалий строения, в том числе их сочетания. Компьютерная томография в режиме флебографии позволяет оценить не только сосудистое русло, но и анатомические структуры, как непосредственно затронутые патологическим процессом, так и усугубляющие его.

#### Литература / References

1. Anjamrooz S.H., Azari H., Abedinzadeh M. Abnormal patterns of the renal veins. *Anat Cell Biol.*, 2012, vol. 45(1), pp. 57–61. DOI: 10.5115/acb.2012.45.1.57.
2. Arslan H., Etlik O., Ceylan K. et al. Incidence of retro-aortic left renal vein and its relationship with varicocele. *Eur Radiol.*, 2005, vol. 15(8), pp. 1717–1720. DOI: 10.1007/s00330-004-2563-2.
3. Avisse C., Markus C., Patey M. et al. Surgical anatomy and embryology of the adrenal glands, *Surg Clin North Am.*, 2000, vol. 80(1), pp. 403–415. DOI: 10.1016/s0039-6109(05)70412-6.
4. Bulent P. Inferior vena cava anomalies and variations: imaging and rare clinical findings. *Insights Imaging*, 2015, vol. 6(6), pp. 631–639. DOI: 10.1007/s13244-015-0431-z.
5. Cesmebasi A.A., Du Plessis M., Iannatuono M. et al. Review of the Anatomy and Clinical Significance of Adrenal Veins. *Clinical Anatomy*, 2014, vol. 27(8), pp. 253–263. DOI: 10.1002/ca.22374.
6. Dilli A., Yasar Ayaz U., Kaplanoğlu H. et al. Evaluation of the left renal vein variations and inferior vena cava variations by means of helical computed tomography. *Clinical Imaging*, 2013, vol. 37(3), pp. 530–535. DOI: 10.1016/j.clinimag.2012.09.012.
7. Field S., Saxton H. Venous anomalies complicating left adrenal catheterization. *Br J Radiol.*, 1974, vol. 47(556), pp. 219–225. DOI: 10.1259/0007-1285-47-556-219.
8. Fontana F., Coppola A., Ossola Ch. et al. Hypoplasia of right renal vein with aberrant drainage into ipsilateral spermatic vein: Case report. *Radiology Case Reports*, 2019, vol. 14(2), pp. 156–159. DOI: 10.1016/j.radcr.2018.10.011.
9. Ford K.M., Smolinski S., Lozada J.C.P. Anomalous adrenal vein anatomy complicating the evaluation of primary hyperaldosteronism. *Radiology Case Reports*, 2018, vol. 13(1), pp. 139–141. DOI: 10.1016/j.radcr.2017.09.010.
10. Fung K.K.F., Cheng K.K., Lee B.K.H. et al. Anomalous Direct Drainage of Left Adrenal Vein into Left-sided Inferior Vena Cava Encountered during Adrenal Venous Sampling: a Case Report. *Hong Kong J Radiol*, 2019, vol. 22, pp. 254–257. DOI: 10.12809/hkjr1916982.
11. Gozzo C., Farina R., Foti P.V., et al. Posterior nutcracker syndrome: a case report. *J Med Case Reports*, 2021, vol. 15, pp. 42. DOI: 10.1186/s13256-020-02617-0.
12. Granata A., Distefano G., Sturiale A. et al. From Nutcracker Phenomenon to Nutcracker Syndrome: A Pictorial Review. *Diagnostics*, 2021, vol. 11(1), pp. 101. DOI: 10.3390/diagnostics11010101.
13. Heidler S., Hruby S., Schwarz S., et al. Prevalence and Incidence of Clinical Symptoms of the Retroaortic Left Renal Vein. *Urol Int*, 2015, vol. 94, pp. 173–176. DOI: 10.1159/000367697.
14. Hoeltl W., Ruby W., Anarnejad S. Renal vein anatomy and its implications for retroperitoneal surgery. *J Urol*, 1990, vol. 143(6), pp. 1108–1114. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)40199-6.
15. Hostiuc S., Rusu M.K., Negoii I. et al. Anatomical variants of renal veins: A meta-analysis of prevalence. *Scientific Reports*, 2019, vol. 9(1), p. 10802. DOI: 10.1038/s41598-019-47280-8.
16. Jong Kil Nam, Sung Woo Park, Sang Don Lee, Moon Kee Chung. The Clinical Significance of a Retroaortic Left Renal Vein. *Korean Journal of Urology*, 2010, vol. 51(4), pp. 276-80. DOI: 10.4111/kju.2010.51.4.276.
17. Kamanda M.I. Left double polar renal arteries, left triplicate (preaortic, accessory and retroaortic) renal veins associated with extrinsic pelviureteric junction obstruction and posterior nutcracker phenomenon. *BJR*, 2021, vol. 7(5), 20200086. DOI: 10.1259/bjrcr.20200086.
18. Karadeniz A.G., Korkmaz H.A.A., Çavuşoğlu İ.G. A very rare renal venous anomaly: Accessory polar left renal vein. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2019, vol. 27(2), pp. 241–244. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2019.17612.
19. Dong-Soo Kyung, Jae-Ho Lee, Deuk-Yong Shin et al. The double retro-aortic left renal vein. *Anat Cell Biol*, 2012, vol. 45(4), pp. 282–284. DOI: 10.5115/acb.2012.45.4.282.
20. Li S.J., Lee J., Hall J. et al. The inferior vena cava: anatomical variants and acquired pathologies. *Insights Imaging*, 2021, vol. 12(1), pp. 123. DOI: 10.1186/s13244-021-01066-7.
21. Madani A.H., Mokhtari Gh., Jandaghi A.B. et al. Right varicocele secondary to left-sided inferior vena cava with a retro-aortic left renal vein and azygos continuation. *Turk J Urol.*, 2019, vol. 45(1), pp. 73–75. DOI: 10.5152/tud.2018.98853.

22. Özgül E. Evaluating incidence and clinical importance of renal vein anomalies with routine abdominal multidetector computed tomography. *Abdominal Radiology*, 2021, vol. 43(6), pp. 1034–1040. DOI: 10.1007/s00261-020-02716-y.
23. Parimala N.B. Bilateral Aberrant Renal Arteries with Abnormal Left Renal Vein: A Case Report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2013, vol. 7(7), pp. 1425–1426. DOI: 10.7860/JCDR/2013/5424.3151.
24. Zhen-Yu Qian, Ming-Feng Yang, Ke-Qiang Zuo et al. Computed tomography manifestations of common inferior vena cava dysplasia and its clinical significance. *Experimental and therapeutic medicine*, 2013, vol. 5(2), pp. 631–635. DOI: 10.3892/etm.2012.830.
25. Sabouri S., Hosseini A., Shirin Shivaei S. Retro-aortic inverted left renal vein: a rare anomaly found in renal donor. *Iran J Radiol*. 2015. vol. 12(2), pp. e11374.
26. Satyapal K.S. Kalideen J.M., Haffejee A.A. et al. Left renal vein variations. *Surg Radiol Anat*, 1999, vol. 21, pp. 77–81. DOI: 10.1007/BF01635058.
27. Scholten A., Cisco R.M., Vriens M.R. et al. Variant Adrenal Venous Anatomy in 546 Laparoscopic Adrenalectomies. *JAMA Surg*, 2013, vol. 148(4), pp. 378–383. DOI: 10.1001/jamasurg.2013.610.
28. Sengun B., Iscan Y., Cem Sormaz I. et al. Left Adrenal Venous Drainage into the Inferior Vena Cava in a Pheochromocytoma Patient with Ectopic Pelvic Kidney. *The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital*, 2023, vol. 57(1), pp. 136–139. DOI: 10.14744/SEMB.2022.84669. eCollection 2023.
29. Shaha D., Qub X., Shahb A. et al. Posterior nutcracker syndrome with left renal vein duplication: An uncommon cause of hematuria. *International Journal of Surgery Case Reports*, 2013, vol. 4(12), pp. 1142–1144. DOI: 10.1016/j.ijscr.2013.10.012.
30. Shi Y., Yang H., Feng Z. et al. Evaluation of posterior nutcracker phenomenon using multisec-tion spiral CT. *Clinical Radiology*. 2018. vol. 73(12), pp. 1–8.
31. Stack S.P., Rösch J., Cook D.M. et al. Anomalous left adrenal venous drainage directly into the inferior vena cava. *J Vasc Interv Radiol*, 2001, vol. 73(12), pp. 385–387. DOI: 10.1016/j.crad.2018.07.110.
32. Stawiarski K. Wosnitzer M., Erben Y. A novel hybrid left renal vein transposition and endovas-cular stenting technique for the treatment of posterior nutcracker syndrome. *Journal of Vascular Surgery Cases and Innovative Techniques*, 2017, vol. 3(3), pp. 142–145. DOI: 10.1016/j.jvsct.2017.04.003.
33. Sutariya H.C. Dual Retro-Aortic Left Renal Vein with Drainage into Left Common Iliac Vein: Rare Anomaly of Left Renal Vein. *International Journal of Organ Transplantation Medicine*, 2016, vol. 7(2), pp. 99–101. PMID: PMC5396052.
34. Tankaa M., Tukab F., Abazajc E. Circumaortic right renal vein with multiple vascular anomalies. *Radiology Case Reports*, 2018, vol. 13(4), pp. 778–781. DOI: 10.1016/j.radcr.2018.05.001.
35. Shuang-Qin Yi, Yosuke Ueno, Munekazu Naito et al. The three most common variations of the left renal vein: a review and meta-analysis. *Surg Radiol Anat*, 2012, vol. 34, pp. 799–804. DOI: 10.1007/s00276-012-0968-1.

---

**НЕМИРОВСКАЯ ТАТЬЯНА АНАТОЛЬЕВНА** – кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Межрегиональный клинико-диагностический центр; ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Казанский государственный медицинский университет, Россия, Казань (tanya.nemirovsky@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4187-9598>).

**ФОМИНА ЕЛЕНА ЕВГЕНЬЕВНА** – доктор медицинских наук, доцент кафедры ультразвуковой диагностики, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Россия, Казань (efomina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0667-6127>).

**БРЕДИХИН РОМАН АЛЕКСАНДРОВИЧ** – доктор медицинских наук, заведующий отделением сосудистой хирургии, Межрегиональный клинико-диагностический центр; доцент кафедры сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии, Казанский государственный медицинский университет, Россия, Казань (rbredikhin@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5550-1548>).

**АХМЕТЗЯНОВ РУСТЕМ ВИЛЕВИЧ** – доктор медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии, Межрегиональный клинико-диагностический центр; доцент кафедры сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии, Казанский государственный медицинский университет, Россия, Казань (arustemv@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8146-2263>).

**ГАПТРАВАНОВ АЗАТ ГАБДЕЛЬБАРОВИЧ** – сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии, Межрегиональный клинико-диагностический центр, Россия, Казань (azatgaptuvanov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7292-8006>).

**НУРИЕВ ДАМИР НУРИЕВИЧ** – врач-рентгенолог, Детская республиканская клиническая больница, Россия, Йошкар-Ола (damir.h3@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7593-3503>).

Tatiana A. NEMIROVSKAYA, Elena E. FOMINA, Roman A. BREDIKHIN,  
Rustem V. AKHMETZYANOV, Azat G. GAPTRAVANOV, Damir N. NURIEV

**DIAGNOSIS OF COMBINED STRUCTURAL VARIANTS OF THE LEFT RENAL VEIN  
(literature review with a clinical example)**

**Key words:** retroaortic left renal vein, anomalies of the venous system, posterior nutcracker syndrome, CT pelvic phlebography.

Tributaries of the inferior vena cava, in particular the renal veins, are characterized by structural variability and variants of collaterals, which causes difficulties in interpreting diagnostic images.

**The purpose of the review** is to demonstrate the importance of detailed visualization of structural variants of the renal and adrenal veins using the example of a literature review.

**Materials and methods.** A literature search was conducted in the PubMed database, as well as illustrative clinical data are provided. The methods of analysis and generalization are used as scientific methods.

**Results.** A review of the literature on a combined venous anomaly – dystopia with a retroaortic location of the left renal vein and an independent left adrenal vein trunk with schematic images of structural variants of the renal and adrenal veins is presented, a clinical example of a patient with a corresponding anomaly is given, as well as a possible explanation for compensation of venous outflow violations through the retroaortic renal vein – drainage mainly into the portal vein system.

**Conclusions.** Awareness on the structural features of the inferior vena cava tributaries makes it possible to explain the symptoms and clinical manifestations in these patients in order to determine further therapeutic tactics.

---

**TATIANA A. NEMIROVSKAYA** – Candidate of Medical Sciences, Radiologist, Radiology Department, Interregional Clinical Diagnostic Center; Assistant Professor, Department of Oncology, Radiology and Radiation Therapy, Kazan State Medical University, Russia, Kazan (tanya.nemirovsky@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4187-9598>).

**ELENA E. FOMINA** – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Ultrasound Diagnostics, Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russia, Kazan (efomina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0667-6127>).

**ROMAN A. BREDIKHIN** – Doctor of Medical Sciences, Head of Department of Vascular Surgery; Associate Professor, Department of Cardiovascular and Endovascular Surgery, Kazan State Medical University, Russia, Kazan (rbredikhin@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5550-1548>).

**RUSTEM V. AKHMETZYANOV** – Doctor of Medical Sciences, Cardiovascular Surgeon, Department of Vascular Surgery, Interregional Clinical Diagnostic Center; Associate Professor, Department of Cardiovascular and Endovascular Surgery, Kazan State Medical University, Russia, Kazan (arustemv@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8146-2263>).

**AZAT G. GAPTRAVANOV** – Cardiovascular Surgeon, Department of Vascular Surgery, Interregional Clinical Diagnostic Center, Russia, Kazan (azatgaptravanov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7292-8006>).

**DAMIR N. NURIEV** – Radiologist, Childrens's Republican Clinical Hospital, Russia, Yoshkar-Ola (damir.h3@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7593-3503>).

---

**Формат цитирования:** Немировская Т.А., Фомина Е.Е., Бредихин Р.А., Ахметзянов Р.В., Гаптраванов А.Г., Нуриев Д.Н. Диагностика комбинированных вариантов строения левой почечной вены (обзор литературы с клиническим примером) [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2024. – № 1. – С. 82–92. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/1/9>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-1-82-92.

УДК 615.065  
ББК 53.52

Д.И. ТРУХАН, Л.В. ТАРАСОВА, Т.Е. СТЕПАШИНА

## ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ: В ФОКУСЕ ПОВЫШЕННЫЙ РИСК ПЕРЕЛОМОВ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ

**Ключевые слова:** ингибиторы протонной помпы, лекарственная безопасность, остеопороз, гипокальциемия, перелом бедра, перелом запястья, перелом позвонков.

Ингибиторы протонной помпы являются наиболее эффективными препаратами для лечения кислотозависимых заболеваний. Долгое время ингибиторы протонной помпы считались полностью безопасными лекарственными веществами как для краткосрочного, так и для длительного применения. Ряд современных клинических исследований отмечает, что при назначении ингибиторов протонной помпы в больших дозах на длительный срок следует учитывать возможность развития побочных эффектов.

**Цель обзора** – изучение влияния длительного применения ингибиторов протонной помпы на состояние костной ткани и риск развития остеопоретических переломов.

**Материалы и методы.** Проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных безопасности применения ингибиторов протонной помпы, включавший источники, опубликованные до 1 декабря 2023 г., с акцентом на влияние ингибиторов протонной помпы на состояние костной ткани и возможный риск переломов.

**Результаты.** Согласно многочисленным исследованиям, длительное использование ингибиторов протонной помпы связано с повышенным риском переломов бедра, позвонков и запястья. Повышенный риск переломов может быть связан с гипергастринемией и гипохлоргидрией (обусловленных ингибированием секреции кислоты ингибиторами протонной помпы) и электролитными нарушениями (гипокальциемия).

**Выводы.** Следует тщательно взвесить все плюсы и минусы назначения ингибиторов протонной помпы у пациентов, имеющих в анамнезе указания на переломы, связанные с остеопорозом. При курации коморбидных/мультиморбидных пациентов ингибиторы протонной помпы следует применять по показаниям в течение как можно более короткой продолжительности и в минимальной эффективной дозе для купирования симптомов.

**Введение.** В настоящее время важными компонентами рациональной фармакотерапии, наряду с эффективностью, являются лекарственная безопасность и коморбидность/мультиморбидность [3]. К базисным причинам коморбидности/мультиморбидности относится непосредственно связанная с вопросами лекарственной безопасности причина – «болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни» [4, 5].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются наиболее эффективными препаратами для лечения кислотозависимых заболеваний [1, 2]. Долгое время ИПП считались полностью безопасными лекарственными веществами как для краткосрочного, так и для длительного применения [24]. Однако в современных клинических рекомендациях отмечается [1, 2], что при назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует учитывать возможность развития побочных эффектов.

**Цель обзора** – изучение влияния длительного применения ИПП на состояние костной ткани и риск развития остеопоретических переломов.

**Материалы и методы.** Проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных безопасности применения ИПП, включавший

источники до 1 декабря 2023 г., с акцентом на влияние ИПП на состояние костной ткани и возможный риск переломов.

**Результаты.** Согласно многочисленным наблюдательным исследованиям, исследованиям «случай–контроль», когортным исследованиям, более ранним метаанализам, объединённым в систематический обзор, длительное использование ИПП может быть связано с повышенным риском переломов бедра, позвоночника и запястья, но признается частично из-за отсутствия необратимого воздействия ИПП на потерю минеральной плотности кости [16]. Работы других научных коллективов не исключают возможности исходно сниженного уровня минеральной плотности кости пациентов, имеющих показания к длительному приёму ИПП, что затрудняет изолированное влияние ИПП на состояние костной ткани [32].

При этом необходимо отметить, что еще в мае 2010 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) выпустило предупреждение о связи между использованием ИПП и повышенным риском переломов бедра, запястья и позвоночника [28, 29].

Повышенный риск переломов может быть связан с гипергастринемией и гипохлоргидрией (обусловленных ингибированием секреции кислоты ИПП), которые являются двумя основными механизмами, влияющими на ремоделирование костей, абсорбцию минералов и мышечную силу, что способствует повышению риска переломов среди пользователей ИПП [14, 33].

Кроме того, причиной нарушения структуры костной ткани могут быть электролитные нарушения. Так, согласно анализу более 10 млн отчетов из Системы сообщения о нежелательных явлениях FDA (FAERS), электролитные нарушения в значительной степени связаны с применением ИПП [21]. Использование ИПП в течение длительного периода времени может снизить всасывание кальция, что приведет к гипокальциемии. Развитие гипокальциемии (определяемой как общий уровень кальция в сыворотке ниже 2,20 ммоль/л или как уровень ионизированного кальция в сыворотке ниже 1,17 ммоль/л) при приеме ИПП отмечено в ряде исследований и обзоров [6, 17, 21, 22, 30].

В метаанализе ученых из США, включавшем 11 когортных исследований «случай–контроль», было обнаружено, что использование ИПП несколько увеличивает частоту переломов бедра (относительный риск (ОР) = 1,30, 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) = 1,19–1,43), позвоночника (ОР = 1,56, 95% ДИ = 1,31–1,85) и любой локализации (ОР = 1,16, 95% ДИ = 1,04–1,30) [35]. Вместе с тем применение H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов не было связано с риском переломов [35].

На основании данных канадского многоцентрового исследования остеопороза установлено, что использование ИПП связано со значительно более низким исходным уровнем минеральной плотности костной ткани (МПК) в шейке бедренной кости и бедре в целом, поэтому использование ИПП в течение 10 лет, по-видимому, не связано с ускоренной потерей МПК [32]. Результаты иранского исследования показали, что применение ИПП у пациентов без факторов риска остеопороза, определяемых T-критерием бедренной кости, по сравнению с контрольной группой было связано с повышенным риском развития остеопороза и остеопении в бедренных костях [7]. Частое применение ИПП связано со значительно худшим результатом в отношении профиля МПК и оказывает негативное влияние на здоровье костей [13]. Британские ученые, используя данные более



чем 5000 мужчин и женщин, подтвердили, что использование ИПП связано со снижением МПК позвоночника и общей МПК бедер [36].

В тайваньском метаанализе 24 обсервационных исследований с 2 103 800 участниками (из них 319 568 пациентов с переломом бедра) показано, что пациенты, принимавшие ИПП, имели больший риск перелома бедра, чем пациенты, не получавшие терапии ИПП (ОР = 1,20, 95% ДИ = 1,14–1,28,  $p < 0,0001$ ) [26]. В американском метаанализе отмечена умеренная связь между применением ИПП и повышенным риском переломов бедра (отношение шансов (ОШ) = 1,25, 95% ДИ = 1,14–1,37) и позвонков (ОШ = 1,50, 95% ДИ = 1,32–1,72) [23].

В китайском метаанализе 18 исследований, включая 9 исследований «случай–контроль» и 9 проспективных наблюдательных исследований (244 109 случаев переломов), продемонстрировано, что использование ИПП увеличивает риск переломов бедра (ОР = 1,26, 95% ДИ = 1,16–1,36), перелома позвоночника (ОР = 1,58, 95% ДИ = 1,38–1,82) и переломов любой локализации (ОР = 1,33, 95% ДИ = 1,15–1,54) [37]. Сходные результаты получены и в последующем китайском метаанализе [19].

В южнокорейском популяционном общенациональном гнездовом исследовании «случай–контроль» пациенты с остеопорозными переломами ( $n = 59\ 240$ ) были сопоставлены с контрольной группой без переломов [25]. Чем выше было совокупное использование ИПП, тем выше риск остеопоротических переломов ( $p < 0,001$ ). Риск остеопоротического перелома у пациентов, совокупный прием ИПП которых составлял более 1 года, был выше, чем у остальных (ОШ = 1,42, 95% ДИ = 1,32–1,52). Пациенты, которые регулярно использовали ИПП в течение последнего года, имели более высокий риск остеопоротического перелома, чем пациенты, принимавшие исключительно H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы (ОШ = 1,37, 95% ДИ = 1,26–1,50).

В исследовании, проведенном в Тайване [18], показано, что применение ИПП связано с повышенным риском остеопороза, перелома бедра и позвонка у пациентов, перенесших инсульт, соответственно ОР = 1,79 ( $p < 0,001$ ), 1,41 ( $p = 0,039$ ) и 1,82 ( $p < 0,001$ ).

Ряд экспериментальных работ посвящен отдельным препаратам из группы ИПП. Так, в экспериментальном исследовании китайских ученых показано, что длительное введение лансопризола вызывает симптомы остеопороза у мышей. Лансопризол вызывал повышение уровня кальция в остеобластах в зависимости от концентрации. Внутриклеточный кальций Ca<sup>2+</sup> сохранялся в высокой концентрации, тем самым вызывая стресс эндоплазматического ретикулума, и индуцировал апоптоз остеобластов [9]. В экспериментальной работе индийские ученые [8] доказали негативное влияние применения пантопризола на уровни Ca<sup>2+</sup> и Mg<sup>2+</sup>, что может влиять на TRPM7 (канал меластатиноподобного переходного рецепторного потенциала 7) – опосредованное ремоделирование кости, что является возможным механизмом развития остеопороза при использовании пантопризола.

Связь ИПП с повышенным риском переломов не отрицается и не подвергается сомнению в последних обзорах [10, 15, 20, 27, 34]. В сравнительных исследованиях отмечается, что риск этих же побочных эффектов при использовании H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов был существенно ниже или отсутствовал [25, 35].

В 2022 г. опубликованы рекомендации экспертов американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA), посвященные вопросам отмены ИПП, в которых отмечается, что необходимо ограничить ненадлежащее использование ИПП (чрезмерное употребление, неправильное применение, высокие дозы

ИПП без четких показаний и прием препаратов не по назначению); ИПП всегда следует применять в течение как можно более короткой продолжительности и в минимальной эффективной дозе для купирования симптомов легкой и средней степени тяжести; пациентам с четкими показаниями (пищевод Барретта, эрозивный эзофагит C/D и ряд других) следует продолжать длительное применение ИПП под регулярным контролем побочных эффектов [31].

Актуальна и еще одна рекомендация AGA, что ИПП следует применять по показаниям в течение как можно более короткой продолжительности и в минимальной эффективной дозе для купирования симптомов [11], о которой следует помнить при курации коморбидных/мультиморбидных пациентов.

**Выводы.** Влияние длительного применения ИПП на состояние костной ткани подтверждается многочисленными исследованиями, известен патогенез данного процесса. Сообщается о потенциальной связи продолжительности приёма ИПП и выраженности остеодистрофических процессов.

Четких определений критической длительной терапии ИПП нет. В клиническом контексте использование ИПП в течение более 8 недель может быть разумным определением длительного применения у пациентов с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и более 4 недель у пациентов с язвенной болезнью или функциональной диспепсией [12]. Следует тщательно взвесить все плюсы и минусы назначения более длительного применения ИПП у пациентов, имеющих анамнезе указания на переломы или другие клинико-диагностические симптомы, связанные с остеопорозом.

Данная работа направлена на актуализацию глубокого изучения вопроса побочных эффектов долгосрочного приёма ИПП в Российской Федерации, результатом которого стала бы чёткая структура частоты встречаемости остеопороза и остеопаретических переломов относительно других зарегистрированных в международных базах данных по нежелательным реакциям побочных эффектов ИПП при длительном применении. В настоящее время неизвестно о наличии и результатах рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по проблеме.

#### Литература

1. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) / Л.Б. Лазебник, Е.И. Ткаченко и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 2. С. 3–21.
2. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. № 30(4). С. 70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
3. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. № 4. С. 81–87.
4. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в реальной клинической практике сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности // Клинический разбор в общей медицине. 2020. № 2. С. 29–39. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00015.
5. Трухан Д.И., Коншу Н.В. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности // Справочник поликлинического врача. 2019. № 2. С. 10–18.
6. Al Ali H.S., Jabbar A.S., Neamah N.F., Ibrahim N.K. Long-Term Use of Omeprazole: Effect on Haematological and Biochemical Parameters. *Acta Med Indones.* 2022, vol. 54(4), pp. 585–594.
7. Arj A., Razavi Zade M. et al. Proton pump inhibitors use and change in bone mineral density. *Int J Rheum Dis.*, 2016, vol. 19(9), pp. 864–868. DOI: 10.1111/1756-185X.12866.
8. Bhargavi V. Desai, Misbah N. Qadri, Bhavin A. Vyas. Proton pump inhibitors and osteoporosis risk: exploring the role of TRPM7 channel. *Eur J Clin Pharmacol.*, 2022, vol. 78(1), pp. 35–41. DOI: 10.1007/s00228-021-03237-3.

9. Cheng Z., Liu Y. *et al.* Lansoprazole-induced osteoporosis via the IP3R- and SOCE-mediated calcium signaling pathways. *Mol Med.*, 2022, vol. 28(1), p. 21. DOI: 10.1186/s10020-022-00448-x.
10. Chinzon D., Domingues G., Tosetto N., Perrotti M. Safety of long-term proton pump inhibitors: facts and myths. *Arq Gastroenterol.* 2022, vol. 59(2), pp. 219–225 DOI: 10.1590/S0004-2803.202202000-40.
11. Freedberg D.E., Kim L.S., Yang Y.X. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology.* 2017, vol. 152(4), pp. 706–715. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.031.
12. Hastrup P.F., Jarbøl D.E. *et al.* When does proton pump inhibitor treatment become long term? A scoping review. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021, vol. 8, e000563. DOI: 10.1136/bmjgast-2020-000563.
13. Hussain M.S., Mazumder T. Long-term use of proton pump inhibitors adversely affects minerals and vitamin metabolism, bone turnover, bone mass, and bone strength. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.*, 2021, vol. 33(5), pp. 567–579. DOI: 10.1515/jbcpp-2021-0203.
14. Insogna K.L. The effect of proton pump-inhibiting drugs on mineral metabolism. *Am J Gastroenterol.*, 2009, vol. 104(2), pp. S2–4. DOI: 10.1038/ajg.2009.44.
15. Kinoshita Y., Ishimura N., Ishihara S. Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use. *J Neurogastroenterol Motil.*, 2018, vol. 24, pp. 182–196. DOI: 10.5056/jnm18001.
16. Lespessailles E., Toumi H. Proton Pump Inhibitors and Bone Health: An Update Narrative Review. *Int J Mol Sci.*, 2022, vol. 23(18), 10733. DOI: 10.3390/ijms231810733.
17. Liamis G., Milionis H.J., Elisaf M. A review of drug-induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab.*, 2009, vol. 27(6), pp. 635–642. DOI: 10.1007/s00774-009-0119-x.
18. Lin S.M., Yang S.H., Liang C.C., Huang H.K. Proton pump inhibitor use and the risk of osteoporosis and fracture in stroke patients: a population-based cohort study. *Osteoporos Int.*, 2018, vol. 29(1), pp. 153–162. DOI: 10.1007/s00198-017-4262-2.
19. Liu J., Li X., Fan L. *et al.* Proton pump inhibitors therapy and risk of bone diseases: An update meta-analysis. *Life Sci.*, 2019, vol. 218, pp. 213–223. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.12.058.
20. Maideen N.M.P. Adverse Effects Associated with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors. *Chonnam Med J.*, 2023, vol. 59(2), pp. 115–127. DOI: 10.4068/cmj.2023.59.2.115.
21. Makunts T., Cohen I.V., Awdishu L., Abagyan R. Analysis of postmarketing safety data for proton-pump inhibitors reveals increased propensity for renal injury, electrolyte abnormalities, and nephrolithiasis. *Sci Rep.*, 2019, vol. 9, 2282. DOI: 10.1038/s41598-019-39335-7.
22. Morris C., Pillans P. Proton pump inhibitor-associated hypomagnesaemia and hypocalcaemia. *Aust Prescr.*, 2017, vol. 40(2), pp. 79–80. DOI: 10.18773/austprescr.2017.019.
23. Ngamruengphong S., Leontiadis G.I., Radhi S., Dentino A. *et al.* Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol.*, 2011, vol. 106, pp. 1209–1218. DOI: 10.1038/ajg.2011.113.
24. Novotny M., Klimova B., Valis M. PPI Long Term Use: Risk of Neurological Adverse Events? *Front Neurol.*, 2019, vol. 9, 1142. DOI: 10.3389/fneur.2018.01142.
25. Park J.H., Lee J., Yu S.Y. *et al.* Comparing proton pump inhibitors with histamin-2 receptor blockers regarding the risk of osteoporotic fractures: a nested case-control study of more than 350,000 Korean patients with GERD and peptic ulcer disease. *BMC Geriatr.*, 2020, vol. 20(1), p. 407. DOI: 10.1186/s12877-020-01794-3.
26. Poly T.N., Islam M.M., Yang H.C. *et al.* Proton pump inhibitors and risk of hip fracture: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int.* 2019, vol. 30(1), pp. 103-114. DOI: 10.1007/s00198-018-4788-y.
27. Salvo E.M., Ferko N.C., Cash S.B. *et al.* Umbrella review of 42 systematic reviews with meta-analyses: the safety of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2021, vol. 54(2), pp. 129–143. DOI: 10.1111/apt.16407.
28. Sobel R.E., Bate A., Marshall J. *et al.* Do FDA label changes work? Assessment of the 2010 class label change for proton pump inhibitors using the Sentinel System's analytic tools // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, 2018, vol. 27(3), pp. 332–339. DOI: 10.1002/pds.4392.
29. Sugiyama T. Proton pump inhibitor use and fracture risk: an update of drug safety communication needed? *Am J Gastroenterol.*, 2019, vol. 114, pp. 360–361. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000053.
30. Tagboto S. Severe Electrolyte Disturbances Due to Proton Pump Inhibitor Therapy: An Under-recognized Problem with Potentially Severe Sequelae. *Am J Case Rep.*, 2022, vol. 23, e936893. DOI: 10.12659/AJCR.936893.
31. Targownik L.E., Fisher D.A., Saini S.D. AGA clinical practice update on de-prescribing of proton pump inhibitors: expert review. *Gastroenterology.* 2022, vol. 162, pp. 1334–1342. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.247.
32. Targownik L.E., Leslie W.D., Davison K.S. *et al.* The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study [corrected] from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol.*, 2012, vol. 107(9), pp. 1361–1369. DOI: 10.1038/ajg.2012.200.

33. Thong B.K.S., Ima-Nirwana S., Chin K.Y. Proton pump inhibitors and fracture risk: a review of current evidence and mechanisms involved. *Int J Environ Res Public Health.*, 2019, vol. 16, p. 1571. DOI: 10.3390/ijerph16091571.

34. Thurber K.M., Otto A.O., Stricker S.L. Proton pump inhibitors: Understanding the associated risks and benefits of long-term use. *Am J Health Syst Pharm.*, 2023, vol. 80(8), pp. 487–494. DOI: 10.1093/ajhp/zxad009.

35. Yu E.W., Bauer S.R., Bain P.A., Bauer D.C. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med.*, 2011, vol. 124, pp. 519–526. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.01.007.

36. Zhang X., Adebayo A.S., Wang D. et al. PPI-Induced Changes in Plasma Metabolite Levels Influence Total Hip Bone Mineral Density in a UK Cohort. *J Bone Miner Res.*, 2023, vol. 38(2), pp. 326–334. DOI: 10.1002/jbmr.4754.

37. Zhou B., Huang Y., Li H. et al. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016, vol. 27, pp. 339–347. DOI: 10.1007/s00198-015-3365-x.

---

**ТРУХАН ДМИТРИЙ ИВАНОВИЧ** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет, Россия, Омск (dmitry\_trukhan@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>).

**ТАРАСОВА ЛАРИСА ВЛАДИМИРОВНА** – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии, Чувашский государственный университет; заведующая отделением гастроэнтерологии, Республиканская клиническая больница, Россия, Чебоксары (tlarisagast18@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1496-0689>).

**СТЕПАШИНА ТАТЬЯНА ЕВГЕНЬЕВНА** – старший преподаватель кафедры госпитальной терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (stepashina.t@mail.ru).

---

Dmitry I. TRUKHAN, Larisa V. TARASOVA, Tatyana E. STEPASHINA

#### THE FOCUS ON INCREASED RISK OF FRACTURES IN THEIR PROLONGED USE

**Key words:** proton pump inhibitors, drug safety, osteoporosis, hypocalcemia, hip fracture, wrist fracture, vertebral fracture.

*Proton pump inhibitors are the most effective drugs for the treatment of acid-dependent diseases. For a long time, proton pump inhibitors have been considered to be completely safe drugs both for short-term and long-term use. A number of modern clinical studies note that when prescribing proton pump inhibitors in high doses for a long time, the possibility of side effects should be taken into account.*

**The purpose of the review** is to study the effect of prolonged use of proton pump inhibitors on the condition of bone tissue and the risk of osteoporotic fractures.

**Materials and methods.** A search was conducted in the PubMed and Scopus information databases for publications on the safety of using proton pump inhibitors, including sources published before December 1, 2023, with an emphasis on the influence of proton pump inhibitors on bone tissue and the possible risk of fractures.

**Results.** According to numerous studies, prolonged use of proton pump inhibitors is associated with an increased risk of fractures of the hip, vertebrae and the wrist. An increased risk of fractures may be associated with hypergastrinemia and hypochlorhydria (due to inhibition of acid secretion by proton pump inhibitors), and electrolyte disorders (hypocalcemia).

**Conclusions.** All the pros and cons of prescribing proton pump inhibitors in patients with a history of fractures associated with osteoporosis should be carefully considered. In the curative care of comorbid/multimorbid patients, proton pump inhibitors should be used if medically required for as short duration as possible and at the minimum effective dose to relieve symptoms.

#### References

1. Lazebnik L.B., Tkachenko E.I. et al. VI Natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu kislotozavisimykh i assotsirovannykh s *Helicobacter pylori* zabozevaniy (VI Moskovskie soglasheniya) [VI National recommendations for the diagnosis and treatment of acid-dependent and *Helicobacter pylori*-associated diseases (VI Moscow Agreements)]. *Ekspерimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 2017, no. 2, pp. 3–21.

2. Ivashkin V.T., Maev I.V. et al. *Rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni* [Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2020, no. 30(4), pp. 70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
3. Tarasova L.V., Trukhan D.I. *Lekarstvennaya bezopasnost' v gastroenterologii* [Drug safety in gastroenterology]. *Ekspertim'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 2013, no. 4, pp. 81–87.
4. Trukhan D.I. *Ratsional'naya farmakoterapiya v real'noi klinicheskoi praktike skvoz' prizmu mul'timorbidnosti i lekarstvennoi bezopasnosti* [Rational pharmacotherapy in real clinical practice through the prism of multimorbidity and drug safety]. *Klinicheskii razbor v obshchei meditsine*, 2020, no. 2, pp. 29–39. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00015.
5. Trukhan D.I., Konshu N.V. *Ratsional'naya farmakoterapiya v klinike vnutrennikh boleznei skvoz' prizmu mul'timorbidnosti i lekarstvennoi bezopasnosti* [Rational pharmacotherapy in the clinic of internal diseases through the prism of multimorbidity and drug safety]. *Handbook of a polyclinic doctor*, 2019, no. 2, pp. 10–18.
6. Al Ali H.S., Jabbar A.S., Neamah N.F., Ibrahim N.K. Long-Term Use of Omeprazole: Effect on Haematological and Biochemical Parameters. *Acta Med Indones.* 2022, vol. 54(4), pp. 585–594.
7. Arj A., Razavi Zade M. et al. Proton pump inhibitors use and change in bone mineral density. *Int J Rheum Dis.*, 2016, vol. 19(9), pp. 864–868. DOI: 10.1111/1756-185X.12866.
8. Bhargavi V. Desai, Misbah N. Qadri, Bhavin A. Vyas. Proton pump inhibitors and osteoporosis risk: exploring the role of TRPM7 channel. *Eur J Clin Pharmacol.*, 2022, vol. 78(1), pp. 35–41. DOI: 10.1007/s00228-021-03237-3.
9. Cheng Z., Liu Y. et al. Lansoprazole-induced osteoporosis via the IP3R- and SOCE-mediated calcium signaling pathways. *Mol Med.*, 2022, vol. 28(1), p. 21. DOI: 10.1186/s10020-022-00448-x.
10. Chinzon D., Domingues G., Tosetto N., Perrotti M. Safety of long-term proton pump inhibitors: facts and myths. *Arq Gastroenterol.* 2022, vol. 59(2), pp. 219–225 DOI: 10.1590/S0004-2803.202202000-40.
11. Freedberg D.E., Kim L.S., Yang Y.X. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017, vol. 152(4), pp. 706–715. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.031.
12. Hastrup P.F., Jarbøl D.E. et al. When does proton pump inhibitor treatment become long term? A scoping review. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021, vol. 8, e000563. DOI: 10.1136/bmjgast-2020-000563.
13. Hussain M.S., Mazumder T. Long-term use of proton pump inhibitors adversely affects minerals and vitamin metabolism, bone turnover, bone mass, and bone strength. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.*, 2021, vol. 33(5), pp. 567–579. DOI: 10.1515/jbcpp-2021-0203.
14. Insogna K.L. The effect of proton pump-inhibiting drugs on mineral metabolism. *Am J Gastroenterol.*, 2009, vol. 104(2), pp. S2–4. DOI: 10.1038/ajg.2009.44.
15. Kinoshita Y., Ishimura N., Ishihara S. Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use. *J Neurogastroenterol Motil.*, 2018, vol. 24, pp. 182–196. DOI: 10.5056/jnm18001.
16. Lespessailles E., Toumi H. Proton Pump Inhibitors and Bone Health: An Update Narrative Review. *Int J Mol Sci.*, 2022, vol. 23(18), 10733. DOI: 10.3390/ijms231810733.
17. Liamis G., Milionis H.J., Elisaf M. A review of drug-induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab.*, 2009, vol. 27(6), pp. 635–642. DOI: 10.1007/s00774-009-0119-x.
18. Lin S.M., Yang S.H., Liang C.C., Huang H.K. Proton pump inhibitor use and the risk of osteoporosis and fracture in stroke patients: a population-based cohort study. *Osteoporos Int.*, 2018, vol. 29(1), pp. 153–162. DOI: 10.1007/s00198-017-4262-2.
19. Liu J., Li X., Fan L. et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of bone diseases: An update meta-analysis. *Life Sci.*, 2019, vol. 218, pp. 213–223. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.12.058.
20. Maideen N.M.P. Adverse Effects Associated with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors. *Chonnam Med J.*, 2023, vol. 59(2), pp. 115–127. DOI: 10.4068/cmj.2023.59.2.115.
21. Makunts T., Cohen I.V., Awdishu L., Abagyan R. Analysis of postmarketing safety data for proton-pump inhibitors reveals increased propensity for renal injury, electrolyte abnormalities, and nephrolithiasis. *Sci Rep.*, 2019, vol. 9, 2282. DOI: 10.1038/s41598-019-39335-7.
22. Morris C., Pillans P. Proton pump inhibitor-associated hypomagnesaemia and hypocalcaemia. *Aust Prescr.*, 2017, vol. 40(2), pp. 79–80. DOI: 10.18773/austprescr.2017.019.
23. Ngamruengphong S., Leontiadis G.I., Radhi S., et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol.*, 2011, vol. 106, pp. 1209–1218. DOI: 10.1038/ajg.2011.113.
24. Novotny M., Klimova B., Valis M. PPI Long Term Use: Risk of Neurological Adverse Events? *Front Neurol.*, 2019, vol. 9, 1142. DOI: 10.3389/fneur.2018.01142.
25. Park J.H., Lee J., Yu S.Y. et al. Comparing proton pump inhibitors with histamin-2 receptor blockers regarding the risk of osteoporotic fractures: a nested case-control study of more than 350,000

Korean patients with GERD and peptic ulcer disease. *BMC Geriatr.*, 2020, vol. 20(1), p. 407. DOI: 10.1186/s12877-020-01794-3.

26. Poly T.N., Islam M.M., Yang H.C. et al. Proton pump inhibitors and risk of hip fracture: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int.* 2019, vol. 30(1), pp. 103-114. DOI: 10.1007/s00198-018-4788-y.

27. Salvo E.M., Ferko N.C., Cash S.B. et al. Umbrella review of 42 systematic reviews with meta-analyses: the safety of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2021, vol. 54(2), pp. 129–143. DOI: 10.1111/apt.16407.

28. Sobel R.E., Bate A., Marshall J. et al. Do FDA label changes work? Assessment of the 2010 class label change for proton pump inhibitors using the Sentinel System's analytic tools // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, 2018, vol. 27(3), pp. 332–339. DOI: 10.1002/pds.4392.

29. Sugiyama T. Proton pump inhibitor use and fracture risk: an update of drug safety communication needed? *Am J Gastroenterol.*, 2019, vol. 114, pp. 360–361. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000053.

30. Tagboto S. Severe Electrolyte Disturbances Due to Proton Pump Inhibitor Therapy: An Under-recognized Problem with Potentially Severe Sequelae. *Am J Case Rep.*, 2022, vol. 23, e936893. DOI: 10.12659/AJCR.936893.

31. Targownik L.E., Fisher D.A., Saini S.D. AGA clinical practice update on de-prescribing of proton pump inhibitors: expert review. *Gastroenterol.*, 2022, vol. 162, pp. 1334–1342. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.247.

32. Targownik L.E., Leslie W.D., Davison K.S. et al. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study [corrected] from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol.*, 2012, vol. 107(9), pp. 1361–1369. DOI: 10.1038/ajg.2012.200.

33. Thong B.K.S., Ima-Nirwana S., Chin K.Y. Proton pump inhibitors and fracture risk: a review of current evidence and mechanisms involved. *Int J Environ Res Public Health.*, 2019, vol. 16, p. 1571. DOI: 10.3390/ijerph16091571.

34. Thurber K.M., Otto A.O., Stricker S.L. Proton pump inhibitors: Understanding the associated risks and benefits of long-term use. *Am J Health Syst Pharm.*, 2023, vol. 80(8), pp. 487–494. DOI: 10.1093/ajhp/zxad009.

35. Yu E.W., Bauer S.R., Bain P.A., Bauer D.C. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med.*, 2011, vol. 124, pp. 519–526. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.01.007.

36. Zhang X., Adebayo A.S., Wang D. et al. PPI-Induced Changes in Plasma Metabolite Levels Influence Total Hip Bone Mineral Density in a UK Cohort. *J Bone Miner Res.*, 2023, vol. 38(2), pp. 326–334. DOI: 10.1002/jbmr.4754.

37. Zhou B., Huang Y., Li H. et al. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016, vol. 27, pp. 339–347. DOI: 10.1007/s00198-015-3365-x.

---

**DMITRY I. TRUKHAN – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University, Russia, Omsk (dmitry\_trukhan@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>).**

**LARISA V. TARASOVA – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (tlarisagast18@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1496-0689>).**

**TATYANA E. STEPASHINA – Senior Lecturer, Department of Hospital Therapy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (stepashina.t@mail.ru).**

---

**Формат цитирования:** Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Степашина Т.Е. Ингибиторы протонной помпы: в фокусе повышенный риск переломов при длительном применении [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica.* – 2024. – № 1. – С. 93–100. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/1/10>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-1-93-100.

**КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

|  |    |
|--|----|
| <b>В.Н. Диомидова, О.А. Ефимова</b><br>АНАЛИЗ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ РАКА ЖЕЛУДКА .....   | 1  |
| <b>С.И. Кудряшов, М.А. Стенина, Л.М. Карзакова, И.М. Григорьева,<br/>О.И. Автономова, М.В. Шестипалова</b><br>ОСОБЕННОСТИ Т-СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ<br>ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАМИ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ .....   | 10 |
| <b>Е.А. Романычева, Д.В. Пасынков, И.А. Егошин, А.А. Колчев,<br/>С.Н. Меринов, О.В. Бусыгина, М.Н. Насруллаев</b><br>АВТОМАТИЧЕСКАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ ИЗОЛИРОВАННЫХ КАЛЬЦИНАТОВ<br>И ИХ СКОПЛЕНИЙ НА МАММОГРАММАХ .....  | 19 |
| <b>Ю.А. Шифрин, Е.А. Тузова, А.А. Махрова, А.Д. ШUTOва,<br/>Д.С. Блинов, А.И. Карачунский</b><br>СТОИМОСТЬ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ<br>С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИО- И ИММУНОТЕРАПИИ:<br>СРАВНЕНИЕ РАСЧЕТНЫХ И РЕАЛЬНЫХ ЗНАЧЕНИЙ..... | 38 |

**ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

|  |    |
|--|----|
| <b>Е.С. Гозман</b><br>ПОГРАНИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ.<br>МЕДИЦИНСКАЯ И ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ..... | 50 |
|--|----|

**КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ**

|   |    |
|---|----|
| <b>Е.П. Капустина, Э.Г. Акрамова, Ф.Т. Хамзина</b><br>ЖЕСТКОСТЬ ВЕНОЗНОГО ТРОМБА ПРИ СОЧЕТАНИИ ТРОМБОЭМБОЛИИ<br>ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ И ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ<br>(клинический случай).....                                    | 59 |
| <b>Л.В. Любимова, С.И. Павлова, Н.Н. Пчелова, Е.А. Любимов</b><br>ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИВАЛЕНТНОГО КЛЕБСИЕЛЛЁЗНОГО БАКТЕРИОФАГА<br>ПРИ ИНФЕКЦИИ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ<br>НА ПОЗВОНОЧНИКЕ У РЕБЕНКА (клинический случай)..... | 66 |

**ОБЗОРЫ**

|   |    |
|---|----|
| <b>Л.А. Беляева, О.В. Шурыгина, М.П. Жилкина, С.Ю. Миронов,<br/>О.В. Кулакова, С.С. Бовтунова, А.С. Шурыгина</b><br>ГИПЕРАКТИВАЦИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ<br>И ЕЕ РОЛЬ В ПРОЦЕССЕ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ.....                                   | 74 |
| <b>Т.А. Немировская, Е.Е. Фомина, Р.А. Бредихин,<br/>Р.В. Ахметзянов, А.Г. Гаптраванов, Д.Н. Нуриев</b><br>ДИАГНОСТИКА КОМБИНИРОВАННЫХ ВАРИАНТОВ СТРОЕНИЯ ЛЕВОЙ<br>ПОЧЕЧНОЙ ВЕНЫ (обзор литературы с клиническим примером)..... | 82 |
| <b>Д.И. Трухан, Л.В. Тарасова, Т.Е. Степашина</b><br>ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ: В ФОКУСЕ ПОВЫШЕННЫЙ РИСК<br>ПЕРЕЛОМОВ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ .....  | 93 |