САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 17, № 2
Апрель – июнь
2021

SARATOV JOURNAL OF MEDICAL SCIENTIFIC RESEARCH

Volume 17, № 2
April – June
2021

СГМУ
имени В. И. Разумовского

УЧРЕДИТЕЛЬ ЖУРНАЛА — ФГБОУ ВО САРАТОВСКИЙ ГМУ им. В.И. РАЗУМОВСКОГО МИНЗДРАВА РОССИИ

ЖУРНАЛ ЗАРЕГИСТРИРОВАН В ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЕ ПО НАДЗОРУ ЗА СОБЛЮДЕНИЕМ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА В СФЕРЕ МАССОВЫХ КОММУНИКАЦИЙ И ОХРАНЕ КУЛЬТУРНОГО НАСЛЕДИЯ. ПИ № ФС77-19956 от 29 апреля 2005 г.

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, утвержденный Президиумом Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Журнал представлен в Российском индексе научного цитирования, Ulrich's International Periodical Directory, Directory of Open Access Journals, Chemical Abstracts Service, Index Copernicus, EBSCO, Open J-Gate и др. (подробности см. на сайте www.ssmj.ru).

ISSN 1995-0039 (Print)
ISSN 2076-2518 (Online)

Подписной индекс
в объединенном каталоге «Пресса России» — 41908

Адрес издателя:
410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.
Тел.: (8452) 39-39-78. Факс: (8452) 51-15-34

Адрес редакции:
410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.
Тел.: (8452) 39-39-78. Факс: (8452) 51-15-34
E-mail: ssmj@list.ru
Электронная версия журнала — на сайте www.ssmj.ru

Сведения обо всех авторах находятся в редакции.
Свободная цена

Отпечатано в типографии ИП Коваль Ю.В.
410038, г. Саратов, ул. Бакинская, д. 1,
тел. +7-927-223-50-70, 8(845-2) 59-88-82.
Подписано в печать 21.06.2021 г. Дата выхода в свет 30.06.2021 г.
Формат 60×84 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура «Arial».
Печать офсетная. Усл. печ. л. 10,7. Уч.-изд. л. 12,76.
Тираж 500 экз. Заказ № 1221.
© Саратовский научно-медицинский журнал, 2021
На обложке — фотография IV корпуса Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского.

САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 17, № 2
Апрель – июнь, 2021

SARATOV JOURNAL OF MEDICAL SCIENTIFIC RESEARCH

Volume 17, № 2
April – June, 2021

Главный редактор
А.В. Еремин, доцент

Зам. главного редактора
А.С. Федонников, доцент

Ответственный секретарь
О.А. Фомкина, доцент

Редакционный совет:
Н.Х. Амиров, академик РАН (Россия, Казань)
Л.А. Бокерия, академик РАН (Россия, Москва)
В.В. Власов, профессор (Россия, Москва)
Н.Н. Володин, академик РАН (Россия, Москва)
И.В. Гайворонский, профессор (Россия, Санкт-Петербург)
П.В. Глыбочко, академик РАН (Россия, Москва)
Г.П. Котельников, академик РАН (Россия, Самара)
Д.В. Крыськo, PhD, MD (Бельгия, Гент)
С.Л. Кузнецов, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
В.А. Куркин, профессор (Россия, Самара)
М.А. Курцер, академик РАН (Россия, Москва)
В.К. Леонтьев, академик РАН (Россия, Москва)
А.Д. Макацария, академик РАН (Россия, Москва)
Е.Л. Насонов, академик РАН (Россия, Москва)
В.И. Петров, академик РАН (Россия, Волгоград)
А.А. Свистунов, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
А.А. Скоромец, академик РАН (Россия, Санкт-Петербург)
А. Тененбаум, профессор (Израиль, Тель-Авив)
И.Н. Тюренков, чл.-кор. РАН (Россия, Волгоград)
Р.У. Хабриев, академик РАН (Россия, Москва)
В.О. Щепин, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)

Редакционная коллегия:
В.Г. Абламуниц, доцент (Россия, Санкт-Петербург)
И.В. Бабаченко, профессор (Россия, Санкт-Петербург)
С.П. Бажанов, д-р мед. наук (Россия, Саратов)
А.Л. Бакулев, профессор (Россия, Саратов)
В.А. Балязин, профессор (Россия, Ростов-на-Дону)
Б.П. Безручко, профессор (Россия, Саратов)
Н.В. Болотова, профессор (Россия, Саратов)
С.Е. Борисов, профессор (Россия, Москва)
С.А. Бугоркова, д-р мед. наук (Россия, Саратов)
А.В. Горелов, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
В.И. Гриднев, доцент (Россия, Саратов)
М.С. Громов, профессор (Россия, Саратов)
А.В. Губин, профессор (Россия, Курган)
Д.А. Гуляев, профессор (Россия, Санкт-Петербург)
А.Ю. Дробышев, профессор (Россия, Москва)
Д.В. Дуплянков, профессор (Россия, Самара)
Ю.Ю. Елисеев, профессор (Россия, Саратов)
А.В. Елькин, профессор (Россия, Санкт-Петербург)
А.В. Золотарев, д-р мед. наук (Россия, Самара)
Т.Г. Каменских, доцент (Россия, Саратов)
В.В. Каштапап, д-р мед. наук (Россия, Кемерово)
В.М. Кенис, д-р мед. наук (Россия, Санкт-Петербург)
В.Ф. Киричук, профессор (Россия, Саратов)
А.Р. Киселев, доцент (Россия, Саратов)
А.И. Кодочигова, профессор (Россия, Саратов)
И.В. Козлова, профессор (Россия, Саратов)
Д.А. Коновалов, д-р мед. наук (Россия, Пятигорск)
А.В. Концевая, д-р мед. наук (Россия, Москва)
М.М. Кохан, профессор (Россия, Екатеринбург)
В.Н. Красножен, профессор (Россия, Казань)
А.А. Кубанов, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
Л.А. Кузнецова, д-р биол. наук (Россия, Санкт-Петербург)
А.В. Кузьменко, профессор (Россия, Воронеж)
В.В. Кутырев, академик РАН (Россия, Саратов)
В.Р. Кучма, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
А.В. Лепилин, профессор (Россия, Саратов)
О.В. Мареев, профессор (Россия, Саратов)
Г.Н. Маслякова, профессор (Россия, Саратов)
Т.И. Морозова, профессор (Россия, Саратов)
В.В. Моррисон, профессор (Россия, Саратов)
В.Н. Николенко, профессор (Россия, Москва)
В.В. Новочадов, профессор (Россия, Волгоград)
И.А. Норкин, профессор (Россия, Саратов)
А.В. Петраевский, профессор (Россия, Волгоград)
И.М. Петяев, PhD, MD (Великобритания, Кембридж)
И.Е. Поверенновa, профессор (Россия, Самара)
В.М. Попков, профессор (Россия, Саратов)
М.Д. Прохоров, д-р физ.-мат. наук (Россия, Саратов)
А.П. Ребров, профессор (Россия, Саратов)
А.В. Решетников, академик РАН (Россия, Москва)
О.В. Решетько, профессор (Россия, Саратов)
О.П. Ротарь, д-р мед. наук (Россия, Санкт-Петербург)
И.А. Салов, профессор (Россия, Саратов)
В.А. Самарцев, профессор (Россия, Пермь)
Н.Н. Седова, профессор (Россия, Волгоград)
О.В. Семячкина-Глушковская, доцент (Россия, Саратов)
В.Н. Серов, академик РАН (Россия, Москва)
Н.П. Сетко, профессор (Россия, Оренбург)
А.Н. Стрижаков, академик РАН (Россия, Москва)
А.С. Федонников, доцент (Россия, Саратов)
Т.А. Федорина, профессор (Россия, Самара)
О.А. Фомкина, доцент (Россия, Саратов)
С.А. Хотимченко, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
Е.Ф. Чередников, профессор (Россия, Воронеж)
Ю.В. Черненков, профессор (Россия, Саратов)
Е.В. Чернышкова, доцент (Россия, Саратов)
Ю.Г. Шапкин, профессор (Россия, Саратов)
А.В. Шахов, д-р мед. наук (Россия, Нижний Новгород)
А.А. Шульдяков, профессор (Россия, Саратов)
А.Д. Эрлих, д-р мед. наук (Россия, Москва)
Р.И. Ягудина, профессор (Россия, Москва)
А.И. Яременко, профессор (Россия, Санкт-Петербург)

Заведующий отделом по выпуску журнала
О.М. Посненкова, д-р мед. наук
Ответственный выпускающий редактор
Ю.Н. Бирюкова
Компьютерная верстка, дизайн
А.В. Коваль

ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ
Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым другим способом без предварительного письменного разрешения редакции.

СОДЕРЖАНИЕ

БОЛЕЗНИ УХА, ГОРЛА И НОСА

Диаб Х.М.А., Дайхес Н.А., Араби А.М., Пащинина О.А., Терехина Л.И.
КОХЛЕАРНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ ПОД МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИЕЙ (ОБЗОР) 171

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

Шатохин А.А., Вышлова И.А., Бажанов С.П., Кузюбердин А.В., Карпов С.М.
ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДА ИЗОКИНЕТИЧЕСКОЙ ДИНАМОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ ДВИГАТЕЛЬНОЙ СФЕРЫ (ОБЗОР) 177

ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ

Ульянов В.Ю., Бажанов С.П., Бахарев Р.М., Матвеева О.В., Гераськина И.О., Островский В.В.
НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТАНАТОГЕНЕЗА И СЛУЧАЙ СМЕРТИ ПАЦИЕНТА ОТ ОСЛОЖНЕННОЙ ТРАВМЫ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА, ПОЛУЧЕННОЙ НА ФОНЕ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛОАРТРИТА (БОЛЕЗНИ ШТРЮМПЕЛЯ – БЕХТЕРЕВА – МАРИ) (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) 183

ФТИЗИАТРИЯ

Салина Т.Ю., Морозова Т.И.
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗНЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА 190

ХИРУРГИЯ

Богданов С.Б., Поляков А.В., Порханов В.А., Гилевич И.В., Богданова Ю.А., Каракулев А.В., Мелконян К.И., Сотниченко А.С.
ЛЕЧЕНИЕ КРИТИЧЕСКОГО ОЖОГА С ПРИМЕНЕНИЕМ ФИБРОБЛАСТОВ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) 195

Хазов П.А., Майстренко А.Д., Гурщенков А.В., Шварц Е.Ю.
КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА: НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ 199

НЕЙРОХИРУРГИЯ

Илясова Е.Б., Чехонацкий А.А., Кондратьева О.А., Грешнова О.Г., Цыганов В.И.
КОЛЬЦЕВИДНОЕ КОНТРАСТНОЕ УСИЛЕНИЕ ПРИ МР-ДИАГНОСТИКЕ ОБЪЕМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) 205

УРОЛОГИЯ

Лоран О.Б., Чехонацкий И.А., Лукьянов И.В.
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРОСТАТЫ НА ОСНОВЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ДАННЫХ МЕЖДУНАРОДНЫХ МЕТААНАЛИЗОВ (ОБЗОР) 209

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

Дубгорин А.А., Коваленко Е.В., Балакина Д.Д., Анников Ю.Г.
ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ОРГАНИЗАЦИИ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В РОССИИ (ОБЗОР НОРМАТИВНЫХ АКТОВ) 214

Голикова Л.О., Антоненков Ю.Е.
ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ И ПОДРОСТКАМ С УГРЕВОЙ БОЛЕЗНЬЮ (ОБЗОР) 220

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Романов В. О., Воробьева О. В., Романова Л. П.
ВЛИЯНИЕ АЛЛОПЕРЕСАДКИ КОСТНОГО МОЗГА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ 226

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Лагутина Д. Д., Степанова Т. В., Савкина А. А., Иванов А. Н.
ВЛИЯНИЕ ДОЗЫ ЛИРАГЛУТИДА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ АБСОЛЮТНОЙ ИНСУЛИНОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕЛЫХ КРЫС 231

Шерстенников Н. В., Кашутин С. Л., Шерстенникова А. К., Калмин О. В., Николаев В. И.
ОСОБЕННОСТИ МЕЖКЛЕТОЧНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ТРОМБОЦИТОВ И НЕЙТРОФИЛОВ, ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ АДГЕЗИОННЫЕ МОЛЕКУЛЫ, ПРИ ПСОРИАЗЕ 236

НАУЧНЫЕ ШКОЛЫ, ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

Гришин С. Е., Ульянов В. Ю., Пучиньян Д. М., Киреев С. Н., Рожкова Ю. Ю.
ВКЛАД САРАТОВСКИХ УЧЕНЫХ В СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ СУСТАВОВ (К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ Я. И. ШЕРШЕРА) 241

Завьялов А. И., Моррисон А. В., Якупов И. А., Рощепкин В. В., Фирстов В. Д.
КЛИНИКЕ КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ САРАТОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМЕНИ В. И. РАЗУМОВСКОГО — 100 ЛЕТ (1921–2021) 246

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В «САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ» 251

CONTENTS

OTORHINOLARYNGOLOGY

Diab Kh. M. A., Daykhes N. A., Arabi A. M., Paschinina O. A., Terekhina L. I.
COCHLEAR IMPLANTATION UNDER LOCAL ANESTHESIA (REVIEW) 171

NEUROLOGY

Shatokhin A. A., Vyshlova I. A., Bazhanov S. P., Kuzyuberdin A. V., Karpov S. M.
ISOKINETIC DYNAMOMETRY IN THE DIAGNOSIS AND REHABILITATION OF PATIENTS WITH MOTOR DISORDERS (REVIEW) 177

TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS

Ulyanov V. Yu., Bazhanov S. P., Bakharev R. M., Matveeva O. V., Geraskina I. O., Ostrovsky V. V.
SOME FEATURES OF THANATOGENESIS AND A LETHAL CASE RESULTED FROM COMPLICATED CERVICAL SPINE TRAUMA AND ANKYLOSING SPONDYLITIS (BEKHTEREV – STRÜMPELL – MARIE DISEASE) (A CLINICAL CASE) 183

PHTHISIOLOGY

Salina T. Yu., Morozova T. I.
COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF DIFFERENT MOLECULAR GENETIC METHODS IN THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS 190

SURGERY

Bogdanov S. B., Polyakov A. V., Porkhanov V. A., Gilevich I. V., Bogdanova Yu. A., Karakulev A. V., Melkonyan K. I., Sotnichenko A. S.
TREATMENT OF CRITICAL BURN WITH THE USE OF FIBROBLASTS (A CLINICAL CASE) 195

Khazov P. A., Maystrenko A. D., Gurschenkov A. V., Shvarts E. Yu.
OPEN HEART SURGERY IN ELDERLY PATIENTS: EARLY AND LONG-TERM RESULTS 199

NEUROSURGERY

Ilyasova E. B., Chekhonatsky A. A., Kondratieva O. A., Greshnova O. G., Tsyganov V. I.
RING-SHAPED ENHANCED MRI DIAGNOSTICS OF VOLUME BRAIN TUMORS (CLINICAL CASE) 205

UROLOGY

Loran O. B., Chekhonatsky I. A., Lukyanov I. V.
EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF ENDOSCOPIC METHODS FOR SURGICAL TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA BASED ON THE RESULTS OF INTERNATIONAL META-ANALYSES DATA (REVIEW) 209

PUBLIC HEALTH

Dubgorin A. A., Kovalenko E. V., Balakina D. D., Annikov Yu. G.
PROBLEMS AND PROSPECTS FOR THE ORGANIZATION OF PALLIATIVE CARE IN RUSSIA (REVIEW OF REGULATORY ACTS) 214

Golikova L. O., Antonenkov Yu. E.
THE PROBLEMS OF MEDICAL CARE ORGANIZATION FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ACNE (REVIEW) 220

PATHOANATOMY

Romanov V. O., Vorobeva O. V., Romanova L. P.
INFLUENCE OF BONE MARROW TRANSPLANT ON THE FUNCTIONAL STATE OF MAST CELLS IN LYMPH NODES 226

PATHOPHYSIOLOGY

Lagutina D. D., Stepanova T. V., Savkina A. A., Ivanov A. N.
THE INFLUENCE OF LIRAGLUTIDE DOSE ON THE EFFECTIVENESS OF MICROCIRCULATORY DISORDERS CORRECTION IN WHITE RATS WITH ABSOLUTE INSULIN DEFICIENCY. 231

Sherstennikov N. V., Kashutin S. L., Sherstennikova A. K., Kalmin O. V., Nikolaev V. I.
FEATURES OF INTERCELLULAR INTERACTION OF PLATELETS AND NEUTROPHILS EXPRESSING ADHESION MOLECULES IN PSORIASIS 236

SCIENTIFIC SCHOOLS, COMMEMORATIVE DATES

Grishin S. E., Ulyanov V. Yu., Puchinyan D. M., Kireev S. N., Rozhkova Yu. Yu.
CONTRIBUTION OF SARATOV SCIENTISTS TO THE DEVELOPMENT OF RUSSIAN ENDOPROSTHESIS (TO THE 90TH ANNIVERSARY OF YA. I. SHERSHER) 241

Zavyalov A. I., Morrison A. V., Yakupov I. A., Roschepkin V. V., Firstov V. D.
THE CLINIC OF SKIN AND VENEREAL DISEASES OF THE SARATOV STATE MEDICAL UNIVERSITY NAMED AFTER V. I. RAZUMOVSKY IS 100 YEARS OLD (1921–2021) 246

REQUIREMENTS TO THE MANUSCRIPTS REPRESENTED IN «SARATOV JOURNAL OF MEDICAL SCIENTIFIC RESEARCH» 251

УДК 616.28–008.14–089.819.843–089.5–031.84 Обзор

КОХЛЕАРНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ ПОД МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИЕЙ (ОБЗОР)

Х. М. А. Диаб *— ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России», заместитель директора по международной деятельности; ФДПО ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, профессор кафедры оториноларингологии, доктор медицинских наук;* ***Н. А. Дайхес*** *— директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России», член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук;* ***А. М. Араби*** *— ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России», аспирант оториноларингологического отдела патологии уха и основания черепа;* ***О. А. Пащинина*** *— ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России», руководитель научно-клинического отдела патологии уха и основания черепа, кандидат медицинских наук;* ***Л. И. Терехина*** *— ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологи ФМБА России», ведущий научный сотрудник отдела организации научных исследований, кандидат медицинских наук.*

COCHLEAR IMPLANTATION UNDER LOCAL ANESTHESIA (REVIEW)

Kh. M. A. Diab *— National Medical Research Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Deputy Director for International Relations; Faculty of Additional Professional Education of N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Professor of Department of Otorhinolaryngology, DSc;* ***N. A. Daykhes*** *— Director of National Medical Research Center of Otorhinolaryngology of Federal Medico-Biological Agency of Russia, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, DSc;* ***A. M. Arabi*** *— Federal Medico-Biological Agency of Russia, Postgraduate Student of Clinical Research Department of Otology and Skull Base;* ***O. A. Paschinina*** *— National Medical Research Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Branch Manager of Clinical Research Department of Otology and Skull Base, PhD;* ***L. I. Terekhina*** *— National Medical Research Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Research Assistant of Department of Science, PhD.*

Дата поступления — 10.09.2020 г. Дата принятия в печать — 26.05.2021 г.

Диаб Х. М. А., Дайхес Н. А., Араби А. М., Пащинина О. А., Терехина Л. И. **Кохлеарная имплантация под местной анестезией (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (2): 171–176.**

В обзоре представлен анализ литературы, посвященной показаниям и противопоказаниям к проведению кохлеарной имплантации (КИ) под общей анестезией, а также под местной анестезией; особый акцент сделан на выявлении преимуществ и недостатков проведения КИ под местной анестезией. Для поиска статей использовалась база PubMed, eLibrary, а также архивы журналов: «Европейский архив оториноларингологии», «Журнал Канадской медицинской ассоциации», «Журнал отологии и неврологии», «Сингапурский стоматологический журнал», «Журнал прикладной геронтологии», «Журнал коммуникативных расстройств», «Слуховой журнал», «Международный журнал кохлеарных имплантатов». В обзоре литературы использованы 43 источника; статьи опубликованы в период с 1954 по 2020 г.

Ключевые слова: кохлеарная имплантация, местная анестезия, пожилой возраст, сенсоневральная тугоухость.

Diab KhMA, Daykhes NA, Arabi AM, Paschinina OA, Terekhina LI. **Cochlear implantation under local anesthesia (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (2): 171–176.**

The review presents an analysis of the literature on indications and contraindications for cochlear implantation (CI) under general anesthesia, as well as under local anesthesia; special emphasis is placed on identifying the advantages and disadvantages of conducting CI under local anesthesia. To search for articles, we used the PubMed database, eLibrary, as well as the archives of the journals: «European Archives of Otorhinolaryngology», «Canadian Medical Association Journal», «Otology and Neurotology Journal», «Singapore Dental Journal», «Journal of Applied Gerontology», «Journal of Communication Disorders», «The Hearing Journal», «Cochlear Implants International Journal». The literature review used 43 literature sources; articles were published during the period from 1954 to 2020.

Keywords: cochlear implantation, local anesthesia, elderly patient, sensorineural hearing loss.

Введение. Согласно данным ВОЗ за 2018 г., во всем мире насчитывается 466 млн человек, страдающих нарушением слуха, из них 34 млн — дети; 12% людей старше 60 лет страдают тугоухостью, и эта величина, по оценке ВОЗ, к 2050 г. возрастет до 22% [1].

Число больных с нарушением слуха в Российской Федерации превышает 13 млн, более 1 млн — это дети. Из 1000 новорожденных один ребенок рождается с тотальной глухотой. Кроме того, в течение

Ответственный автор — Араби Афлатон Мустафаевич
Тел.: +7 (953) 3444895
E-mail: dr.aflatonarabi@mail.ru

первых 2–3 лет жизни теряют слух еще 2–3 ребенка. У 14% лиц в возрасте от 45 до 64 лет и у 30% лиц старше 65 лет имеются нарушения слуха [2]. Потеря слуха, вызванная шумом, является одним из самых распространенных профессиональных заболеваний в нашей стране (удельный вес в структуре профессиональной заболеваемости России — 30%), производственный шум — одна из наиболее частых причин потери слуха [3]. Имеющаяся в настоящее время статистика указывает на необходимость изучения возможностей по восстановлению, улучшению слуха, а также реабилитации после проведенных операций на органе слуха.

Потеря слуха для человека всегда порождает комплекс проблем. Лицам с социально значимым снижением слуха свойственны социальная изоляция, нарушение коммуникативного поведения, снижение способности к обучению, самообслуживанию, частые депрессивные состояния [1, 4–6]. С возрастом процент тугоухости и глухоты увеличивается. При этом, по данным ряда исследований, наблюдается тесная связь между потерей слуха и возрастным снижением когнитивных способностей. Так, F.R. Lin и соавт. обнаружили, что потеря слуха повышает уровень деменции у пожилых людей [7, 8]. Увеличение продолжительности жизни населения повышает актуальность слухопротезирования в пожилом возрасте, поскольку оно способно существенно улучшить качество жизни населения пожилого и старческого возрастов [9, 10]. Учитывая социальную значимость данной проблемы, восстановление слуха становится все более актуальным для решения вопросом здравоохранения во всем мире [11]. Так, число людей пожилого возраста, являющихся кандидатами на проведение КИ в США, достигло 150 тыс. человек, и данный показатель продолжает расти [12].

В то же время благодаря совершенствованию метода КИ в последние годы показания к проведению данной операции расширяются, такая имплантация оказывается эффективным способом реабилитации пациентов с нейросенсорной тугоухостью.

Развитию КИ предшествовал ряд открытий. Впервые определил возможным образование слуховых ощущений с помощью электрического тока A. Volta в 1800 г. [13].

Революционным шагом в истории КИ стала публикация A. Djourno и Ch. Eyriès о генерировании слуховых ощущений с помощью воздействий на слуховой нерв. Несмотря на важность этого исследования, недостаток данных не позволил завершить его [14, 15].

Среди ключевых направлений деятельности A. Djourno следует выделить создание и модификацию имплантируемой индукционной катушки для телестимуляции. В ходе многочисленных экспериментов A. Djourno применял свой голос для стимуляции слухового сигнала. Это стало идейной основой восстановления слуха с помощью его стимуляции.

В 1959 г. в США W. House сыграл важнейшую роль в разработке КИ. Вдохновившись работой A. Djourno и C. Eyriès, W. House вместе с нейрохирургом J. Doyle проводили исследования по определению ответных сигналов от слухового нерва во время вестибулярной нейроэктомии для лечения болезни Меньера [16].

Значительным в истории развития КИ стал 1975 год, когда благодаря новым научным разработкам Национальных институтов здоровья США (NIH) стало возможным обследовать пациентов, ранее оперированных R. Michelson и W. House, на предмет акустических и вестибулологических параметров, что смогло улучшить качество жизни пациентов после одноканальных КИ.

В России эксперименты, направленные на уточнение механизмов модификации слуха посредством электричества, были осуществлены в 30-х гг. XIX в. Г.В. Гершуни и А.А. Волоховым в Ленинградской военно-медицинской академии. Было выяснено, что в электрической стимуляции структуры среднего уха не задействованы [17].

История КИ начинается с 1991 г., когда Всесоюзный научный центр аудиологии в Москве провел первые две операции. В 1997 г. программа кохлеарной имплантации была внедрена в Санкт-Петербургском НИИ уха, горла, носа и речи, в 2005 г. к реализации программы подключился Научно-клинический центр оториноларингологии, а в 2009 г. — Клиническая больница №122 имени Л.Г. Соколова ФМБА России (Санкт-Петербург) [17, 18].

Кохлеарный имплант, воспринимая внешний аналоговый звук, преобразует его в цифровой сигнал и далее в виде пакета электрических импульсов передает в нерв [19, 20].

Принципиальная работа кохлеарного имплантата заключается в том, что он вызывает слуховые ощущения путем прямой электрической стимуляции слухового нерва. Кроме того, современные системы КИ оснащены множеством дополнительных функций для обработки звука и устранения шума. Внутри кохлеарное расположение электродов позволяет передавать различное восприятие высоты звука. Моделирование частотной организации внутреннего уха приводит к тому, что сложные звуковые сигналы (речь) превращаются в дифференцированный паттерн нейронной стимуляции слухового нерва, импульсы которого являются основой для понимания речи с помощью кохлеарного имплантата.

В отличие от естественного процесса восприятия слуха для передачи сигналов доступно только небольшое количество электрически разделенных каналов, что неблагоприятно сказывается на понимании речи в шумной обстановке и прослушивании музыки. Временна́я структура акустического сигнала моделируется с помощью высокочастотного повторения стимулов с несколькими тысячами импульсов в секунду на контакте электрода.

Показанием к проведению КИ может быть двусторонняя нейросенсорная тугоухость, односторонняя глухота, высокочастотная потеря слуха. Кохлеарную имплантацию проводят в тех случаях, когда другие методы не помогают, нарушена речь и способность к общению с другими людьми или когда нормальное развитие речи невозможно (у детей). Стандартная хирургическая техника подразумевает трансмастоидный доступ с задней тимпаностомией и вставкой электрода через мембрану круглого окна. Важными моментами операции является фиксация имплантата в кости и прикрепление электрода возле улитки. В странах Запада эта процедура уже стала рутинной и широко применяется [20].

После установки имплантата пациент проходит обучение навыкам слуха и речи, учится распознавать слова. Обычно такие пациенты восстанавливают понимание речи и приобретают способность пользоваться телефоном. Частота осложнений достаточно низка. В 2–4% случаев встречаются неисправности имплантатов, а медицинские осложнения диагностируются у 4% прооперированных [21, 22]. Возможно

проведение повторной имплантации, в том числе с установкой более совершенного устройства.

Подготовка пациента к операции включает выполнение ряда диагностических тестов, в том числе выявление остаточного слуха, проведение функциональной поверки слухового нерва и центрального слухового пути. В последнем случае проводится так называемый промонториальный тест: с помощью электродов слухового канала осуществляют электростимуляцию на частотах 50–1600 Гц, вызывающих слуховые ощущения у пациента. По мере уменьшения частоты возникают болевые ощущения. Слуховая усталость может указывать на центральную глухоту. Выполняют также пробы функциональной визуализации с выявлением повышенной активности в области слуховой кори при электростимуляции [20]. Правильное выполнение подготовительного этапа позволяет избежать неточностей в установке имплантата, его настройке, сокращает частоту послеоперационных осложнений.

Будущие разработки направлены на создание бионического уха, которое будет способно восстанавливать слух посредством моделирования физиологического слуха с помощью новых технологий.

Телемедицина дает возможность осуществлять автоматизированный контроль имплантатов, дистанционный уход, программирование и технологическую модернизацию [23]. Пациенты с имплантатами могут общаться друг с другом посредством телепроцессинга с центром кохлеарной имплантации. Больше нет необходимости являться на прием к специалисту, поскольку данные о функционировании имплантата могут быть переданы через мобильные телефоны в центр для быстрого медицинского и технического вмешательства, например для увеличения импеданса электродов [24]. С развитием телемедицины жизнь пациента улучшится, так как исчезнут постоянный страх и тревога за состояние электродов и кохлеарного устройства в целом.

Усовершенствование технологии имплантатов направлено на увеличение электрических контактов с нервными клетками внутреннего уха, а также на биологическую обработку с регенерацией дендритов, растущих на электродах, что увеличивает количество электрических каналов [25, 26]. Кохлеарный имплантат является очень мощным инструментом для реабилитации пациентов, страдающих сенсоневральной глухотой. К 2017 г. в Германии было имплантировано 50 тыс. кохлеарных имплантатов [20].

Сегодня не подлежит сомнению эффективность двусторонней имплантации, которая все чаще выполняется в ведущих клиниках мира. К основным преимуществам билатеральной КИ следует отнести улучшение разборчивости речи не только в шуме, но и в тишине, улучшение восприятия музыки, а также возможность стимуляции обоих слуховых путей [27]. Следует отметить, что в Российской Федерации имеется большое число пациентов, получивших кохлеарные имплантаты билатерально, однако они либо оперированы за рубежом, либо зарубежными специалистами на территории России [28, 29].

Применение КИ в старшей возрастной группе долгое время в медицинском мире было предметом дискуссии. Еще не так давно использование КИ не находили оправданным у пациентов пожилого возраста, потому что считалось, что способность к восприятию речи, даже после операции, не восстанавливается из-за возрастного ухудшения когнитивных способностей. Кроме того, риск, связанный с общей анестезией и возможными осложнениями, признавался излишне высоким. Отмечались трудности с манипуляциями внешними компонентами устройства.

В настоящее время пожилой возраст не является препятствием для КИ, так как в рассматриваемой когорте пациентов были установлены улучшения способности локализации звукового источника, звуковосприятия в шумовой и тихой обстановке, а также повышалась способность к распознаванию речи [25].

Кохлеарная имплантация, влияя на способность слышать, понимать и воспроизводить речь, существенным образом улучшает качество жизни пациента — изменяется социальное функционирование (исчезает социальная изоляция), улучшается его эмоциональный статус, проходит депрессия, повышается самооценка человека [30].

Большинство людей сталкиваются с проблемой снижения слуха в пожилом возрасте, в связи с чем изучение целесообразности проведения КИ у данной категории лиц становится очень актуальным.

У пожилых людей организм часто не способен компенсировать возникшие проблемы, у них наблюдается ограничение физиологического резерва в период стресса и в других неблагоприятных ситуациях. Общая анестезия является тяжелой нагрузкой на организм пожилого человека. Требуется тщательная подборка самого анестетика и его дозы. Рассматриваемый контингент более чувствителен к анальгетикам и седативным препаратам. Полипрагмазия требует знаний обо всех возможных лекарственных взаимодействиях. Отмечается высокая вариативность в фармакодинамике и кинетике лекарственных препаратов: людям старшего возраста для достижения клинического эффекта обычно требуется меньшая дозировка в сравнении с молодыми, а длительность действия самого препарата, как правило, увеличивается [31].

Важно проводить адекватное обезболивание, особенно в отношении пациентов с утраченными коммуникативными навыками (в том числе со сниженным слухом). Чаще всего применяют мультимодальную анальгезию, комбинирующую анальгетики и адъюванты. Седацию проводят очень аккуратно, поскольку пожилые пациенты более восприимчивы к препаратам, действующим на центральную нервную систему. Выбор способа анестезии осуществляется индивидуально, и он должен быть обусловлен состоянием и предпочтениями пациента [32].

Применение местной анестезии имеет определенные преимущества перед общей анестезией, и в некоторых случаях является более безопасным методом, особенно у пожилых пациентов с определенными сопутствующими заболеваниями, являющимися противопоказаниями к общей анестезии.

Преимущество КИ, проводимой под местной анестезией, по мнению некоторых исследователей, заключается в устранении рисков (особенно в когорте пожилых людей), характерных для общей анестезии. Для предотвращения неблагоприятных осложнений в предоперационный период проводят медицинское обследование в целях изучения возможности неблагоприятных лекарственных взаимодействий и оценки фармакодинамических рисков, особенно актуальных в группе пациентов старшего возраста. Прием препаратов с глубоким седативным эффектом увеличивает вероятность респираторной депривации, гипотонии, антероградной амнезии, тромбоэмболических осложнений и послеоперационного делирия [1, 33]. Длительным осложнением общей анестезии может

быть когнитивная дисфункция, длящаяся недели и месяцы после операции и сопровождающаяся замедлением психомоторных реакций и умеренным изменением личности [33]. Такая негативная динамика может влиять на эффективность реабилитационных мероприятий после имплантации. Анестезиологическое пособие местного действия способствует предотвращению нежелательных потенциальных перечисленных осложнений и обеспечивает возможность полноценной реабилитации пациентов после КИ.

Первые сообщения о КИ под местной анестезией были сделаны J.G. Toner и соавт. в 1998 г. [34]; тем не менее использование местной анестезии при КИ получило распространение только в последнее десятилетие [35–39], особенно после введения и широкого применения дексмедетомидина в качестве седативного средства для случаев седации с местной анестезией [29, 40].

Оперативные вмешательства (преимущественно задняя тимпанотомия) J.G. Toner и соавт. были проведены группе взрослых пациентов, для которых слуховые аппараты оказались не эффективными [34]. Постимплантационный период среди указанных больных был сравним с таковым при общей гипотензивной анестезии, поэтому исследователями был сделан вывод о том, что КИ под местной анестезией является безопасной и эффективной процедурой для людей с противопоказаниями к проведению общей анестезии. С этого момента проведения КИ под местной анестезией уверенно увеличивается, особенно для лиц, имеющих противопоказания к общему обезболиванию.

Некоторые авторы в последнее время предлагают супрамеатальный доступ КИ для уменьшения объема сверления сосцевидного отростка, проводимого при классической методике КИ; они подчеркивают, что данный способ является менее инвазивным, он позволяет создать туннель в наружном слуховом проходе для проведения электрода в барабанной полости с последующим его введением в улитку [41, 42]. N. Kecskeméti и соавт. разработали технику заднего супрамеатального доступа, при котором туннель заканчивается позади длинного отростка наковальни (*incus*) в барабанной полости, что снижает риск повреждения наковальни и лицевого нерва и уменьшает продолжительность всей хирургической процедуры [1]. Хотя данный доступ действительно является малоинвазивным, но он имеет определенные недостатки, связанные, во-первых, с ограниченностью обзора (поэтому его невозможно применять в случаях кохлеовестибулярной патологии), во-вторых, с высоким риском повреждения барабанной перепонки в задних квадрантах (что может привести к формированию холестеатомы), а также с возможной экструзией электрода в наружный слуховой проход в отдаленный послеоперационный период.

Кохлеарная имплантация под местной анестезией является хорошим дополнением для расширения показаний к проведению данной операции благодаря уменьшению риска возможных осложнений. В основном практикуются два вида оперативного доступа: мастоидэктомия с задней тимпанотомией и супрамеатальный (надмолоточковый) доступ. Местная анестезия, помимо полного обезболивания, позволяет оставаться пациенту в сознании, и психические функции при этом не страдают. Однако выбор метода анестезии является персонифицированным подходом с учетом множественных факторов (возраст, общий статус пациента, сопутствующая патология), и решение применяется на основании заключения специалистов (терапевта, анестезиолога, ЛОР-хирурга). При выборе оперативного доступа очень важен прогноз операции с возможностью уменьшения риска послеоперационных осложнений, а также улучшения качества жизни пациентов.

M. Alzahrani и соавт. предложили метод КИ под местной анестезией с легкой седацией. Метод был апробирован на 81-летней пациентке с нейросенсорной тугоухостью, с ишемической коронаропатией и стентированием в анамнезе. Результаты проведения КИ под местной анестезией с седацией и КИ с общей анестезией были сопоставимы в отношении периоперационных осложнений, но в отношении удовлетворенности пациентов пожилого возраста они оказались выше [30].

Кохлеарная имплантация под местной анестезией с седацией показана не только пациентам, которым противопоказана общая анестезия, но и, как правило, предпочтительнее, чем общая анестезия, у пациентов пожилого возраста. Выбор анестезии ложится на плечи не только медицинских работников, но и самих пациентов. Вследствие этого очень важными являются пояснительные беседы с больными с подробным описанием всех недостатков и преимуществ того или иного вида анестезии [38].

Благодаря накопленным статистическим данным сегодня уже понятно, что опасные для жизни осложнения при КИ встречаются редко. В ретроспективном исследовании данных 70 пациентов с указанным оперативным вмешательством (средний возраст — 77 лет) только у трех человек (4%) обнаружены осложнения, связанные с общей анестезией: отсроченная экстубация, застойная сердечная недостаточность и задержка мочи [30].

По данным исследования, выбор анестезиологического пособия был сделан в пользу местной анестезии с учетом сопутствующего фона: хроническая болезнь почек терминальной стадии с хроническим плановым гемодиализом по расписанию, туберкулез легких (МБТ (—) на момент операции) с хронической дыхательной недостаточностью, неходжкинская лимфома, спинальная миелопатия с вялым парапарезом с нарушением функции тазовых органов [21].

Выполнение КИ под местной анестезией может вызвать боль и беспокойство, тахикардию, гипертонию и в конечном итоге ишемию сердца, особенно при наличии кардиологических заболеваний. Отмечено, что в послеоперационный период у пациентов после КИ под местной анестезией реже наблюдаются такие явления, как тошнота, рвота, по сравнению с пациентами, оперированными под общей анестезией [30].

В настоящий момент не разработаны специальные анестезиологические пособия для больных с отдельными соматическими нозологиями, в частности с сердечной недостаточностью, хронической обструктивной болезнью легких. Однако в выборе вида анестезии обязательно следует учитывать наличие сопутствующего фона и противопоказания к проведению той или иной анестезии, связанные с ней.

Техника КИ постоянно развивается и совершенствуется благодаря улучшению качества имплантатов и разработке менее инвазивных процедур. Тем не менее немалый процент осложнений связан с общей анестезией; наличие таких заболеваний, как артериальная гипертензия и сахарный диабет, могут увеличить кровопотерю во время операции. Период восстановления пациентов после общей

анестезии протекает дольше, чем после местной анестезии. Послеоперационный период после местного обезболивания протекает с меньшей тошнотой и рвотой, меньшим риском внутрибольничной инфекции. Кроме того, часть взрослых пациентов опасаются общей анестезии и активно требуют проведения данной операции под местной анестезией. Техника КИ под местной анестезией является безопасной процедурой у пациентов с тяжелой сопутствующей соматической патологией, когда проведение общей анестезии противопоказано.

Общая анестезия имеет более высокую стоимость по сравнению с местной и сопровождается бóльшим числом осложнений с более длительным периодом госпитализации. Некоторый дискомфорт при местной анестезии может доставить тестирование имплантата интраоперационно с помощью телеметрии. Вместе с тем существует множество психологических и эмоциональных аспектов, которые должны быть проработаны медиками, логопедами и психологами для того, чтобы подготовить пациента к процедуре КИ [43]. Причина выбора анестезиологического пособия в пользу местной анестезии у пожилых пациентов связана (наряду с увеличением сроков пребывания в стационаре и повышением частоты послеоперационных осложнений) еще и с возрастанием количества случаев нарушений когнитивных функций после оперативного вмешательства под общей анестезией.

Итак, снижение слуха приводит к социальной изоляции человека, утрате связей с внешним миром [1]. Своевременная коррекция слуха позволяет предотвратить неблагоприятные изменения и нивелировать их, если они уже развились. Анализ данных литературы показывает, что имеется тенденция к расширению показаний к КИ, особенно у лиц пожилого возраста, тем более что количество пациентов данной категории, нуждающихся в слухоречевой реабилитации, растет. Хотя сейчас КИ в большинстве случаев является надежным и безопасным методом, обеспечивающим хорошие результаты слухоречевой реабилитации пациентов с сенсоневральной тугоухостью IV степени и глухотой, аспекты улучшения качества помощи пациентам с соматическими и сопутствующими заболеваниями остаются малоизученными. Противопоказания к общей анестезии у кандидатов на КИ являются преградой для обеспечения адекватной слухоречевой реабилитации данных пациентов. Представленные в литературе работы по применению местной анестезии при проведении КИ основываются на небольшом материале без детального изучения всех нюансов данного метода. В литературных данных также отсутствует систематизированный единый подход к определению четких показаний к использованию местной анестезии, не разработан алгоритм местного анестезиологического пособия КИ у пациентов с различными тяжелыми соматическими заболеваниями.

Заключение. Таким образом, применение алгоритма местной анестезии у пациентов с высокой степенью тугоухости позволяет проводить КИ с минимальным риском возможных осложнений и обеспечивает хорошую слухоречевую реабилитацию пациентов с тяжелыми сопутствующими соматической и комбинированной патологиями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

References (Литература)

1. Kecskeméti N, Szőnyi M, Küstel M, et al. Cochlear implantation under local anesthesia: A possible alternative for elderly patients. Eur Arch Otorhinolaryngology 2019; 276 (6): 1643–7.
2. Tavartkiladze GA, Rumyantsev MG, Zagoryanskaya ME, et al. Methods of epidemiological investigation of hearing loss: Guidelines. Moscow, 2006; p. 7–30. Russian (Таварткиладзе Г.А., Загорянская М.Е., Румянцева М.Г. и др. Методики эпидемиологического исследования нарушений слуха: метод. рекомендации. М., 2006; с. 7–30).
3. Clinical recommendations. Hearing loss due to noise (project). Russian journal of occupational health and industrial ecology 2018; (2): 42–63. Russian (Клинические рекомендации. Потеря слуха, вызванная шумом (проект). Медицина труда и промышленная экология 2018; (2): 42–63.
4. Moorman SM, Greenfield EA, Lee CS, et al. Perceived hearing loss, social disengagement, and declines in memory. Journal of Applied Gerontology 2020. DOI: 10.1177/0733464820909244.
5. Noel CW, Mok F, Wu V, et al. Hearing loss and hearing needs in an adult homeless population: a prospective cross-sectional study. CMAJ open 2020; 8 (1): 199–204.
6. Shukla A, Harper M, Pedersen E, et al. Hearing loss, loneliness, and social isolation: a systematic review. Otolaryngology Head and Neck Surgery 2020; 162 (5): 622–33.
7. Lin FR, Metter EJ, O'Brien RJ, et al. Hearing loss and incident dementia. Arch Neurol 2011; 68 (2): 214–20.
8. Lin FR, Thorpe R, Gordon-Salant S, et al. Hearing loss prevalence and risk factors among older adults in the United States. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2011; 66 (5): 582–90.
9. Fakurnejad S, Vail D, Song Y, et al. trends in age of cochlear implant recipients, and the impact on perioperative complication rates. Otology & Neurotology 2020; 41 (4): 438–43.
10. Raymond MJ, Dong A, Naissir SB, et al. Postoperative healthcare utilization of elderly adults after cochlear implantation. Otology & Neurotology 2020; 41 (2): 208–13.
11. Haukedal CL, Lyxell B, Wie OB. Health-related quality of life with cochlear implants: the children's perspective. Ear and Hearing 2020; 41 (2): 330–43.
12. Lin FR, Chien WW, Lingsheng L, et al. Cochlear implantation in older adults. Medicine 2012; 91 (5): 229–41.
13. Eshraghi AA, Nazarian R, Telischi FF, et al. The cochlear implant: historical aspects and future prospects. The Anatomical Record 2012; 295 (11): 1967–80.
14. Djourno A, Kayser D. La methode des excitation induites a distance. Journal of Radiology 1954; (36): 117–8.
15. Djourno A. Excitation electrique localisee a distance. Comptes rendus hepdomadaies des séances de l'Academie des Sciences 1953; (236): 2337–8.
16. House WF. A personal perspective on cochlear implants. In: Schindler RA, Merzenich MM, eds. Cochlear Implants. New York: Raven Press, 1985; p. 13–6.
17. Tavartkiladze GA. The history of cochlear implantation. Bulletin of Otorhinolaryngology 2016; 81 (6): 4–8. Russian (Таварткиладзе Г.А. История кохлеарной имплантации. Вестник оториноларингологии 2016; 81 (6): 4–8).
18. Daikhes NA, Bukhtiyarov IV, Pankova VB, et al. The main provisions of clinical guidelines. Noise-induced hearing loss. Bulletin of Otorhinolaryngology 2019; (5): 15–9. Russian (Дайхес Н.А., Бухтияров И.В., Панкова В.Б. и др. Основные положения клинических рекомендаций «Потеря слуха, вызванная шумом». Вестник оториноларингологии 2019; (5): 15–9).
19. Chung K. Perceived sound quality of different signal processing algorithms by cochlear implant listeners in real-world acoustic environments. Journal of Communication Disorders 2020; 8 (3): 105973.
20. Lenarz T. Cochlear Implant — State of the Art. GMS Current Topics in Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery 2017; (16): 1–29.
21. Diab KhM, Yusifov KD. Complications of cochlear implantation and methods of their treatment. Bulletin of Otorhinolaryngology 2018; 83 (5): 21–5. Russian (Диаб Х.М., Юсифов К.Д. Осложнения кохлеарной имплантации и способы их лечения. Вестник оториноларингологии 2018; 83 (5): 21–5).
22. Diab Kh, Yusifov K, Kondratchikov D. Major complications of primary cochlear implantation. Vrach 2018; 29 (11): 33–6.

Russian (Диаб Х., Юсифов К., Кондратчиков Д. Большие осложнения первичной кохлеарной имплантации. Врач 2018; 29 (11): 33–6).

23. Luryi AL, Tower JI, Preston J, et al. Cochlear implant mapping through telemedicine — a feasibility study. Otology and Neurotology 2020; 41 (3): 330–3.

24. Kliachko DS, Kuzovkov VE, Pudov VI, et al. Use of telemedicine in cochlear implantation. Consilium Medicum 2018; 20 (3): 90–3. Russian (Клячко Д. С., Кузовков В. Е., Пудов В. И. и др. Использование телемедицины в кохлеарной имплантации. *Consilium Medicum* 2018; 20 (3): 90–3).

25. Chung K. Improving cochlear implant performance in the wind through spectral masking release: A multi-microphone and multichannel strategy. Ear and Hearing 2020; 41 (2): 420–32.

26. Ullauri A. How audiologists can improve cochlear implant utilization. The Hearing Journal 2020; 73 (2): 18–9.

27. Amin N, Wong G, Nunn T. The outcomes of cochlear implantation in elderly patients: a single united kingdom center experience. Ear, Nose and Throat Journal 2020; 0145561320910662: 1–6.

28. Diab KhM, Korvyakov VS, Paschinina OA, et al. Surgical treatment of patients with the cochlear form of otosclerosis. Russian Otorhinolaryngology 2017; (5): 35–43. Russian (Диаб Х. М., Корвяков В. С., Пащинина О. А. и др. Хирургическое лечение больных кохлеарной формой отосклероза. Российская оториноларингология 2017; (5): 35–43).

29. Diab KhM, Daikhes NA, Ryazanov VB, et al. Cochlear implantation under local anesthesia with the use of Dexdor. Head and neck 2019; 7 (4): 53–60. Russian (Диаб Х. М., Дайхес Н. А., Рязанов В. Б. и др. Кохлеарная имплантация под местной анестезией с применением дексдор. Голова и шея 2019; 7 (4): 53–60).

30. Alzahrani M, Martin F, Bobillier C, et al. Combined local anesthesia and monitored anesthesia care for cochlear implantation. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2014; 131 (4): 261–2.

31. Schofield PA. The assessment and management of perioperative pain in older adults. Anaesthesia 2014; 69 (1): 54–60.

32. Strom C, Rasmussen LS. Challenges in anaesthesia for elderly. Singapore Dental Journal 2014; (35): 23–9.

33. Mason SE, Noel-Storr A, Ritchie CW. The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: A systematic review with meta-analysis. J Alzheimers Dis 2010; 22 (3): 67–79.

34. Toner JG, John G, McNaboe EJ. Cochlear implantation under local anaesthesia, the belfast experience. Journal of Laryngology and Otology 1998; 112 (6): 533–6.

35. Dietz A, Wüstefeld M, Niskanen M, et al. Cochlear implant surgery in the elderly: the feasibility of a modified suprameatal approach under local anesthesia. Otol Neurotol 2016; 37 (5): 487–91.

36. Hamerschmidt R, Moreira ATR, Wiemes GRM, et al. Cochlear implant surgery with local anesthesia and sedation: Comparison with general anesthesia. Otology and Neurotology 2013; 34 (1): 75–8.

37. Pateron B, Bakhos D, LeLouarn A, et al. Local anaesthesia and conscious sedation for cochlear implantation: Experience with 20 patients. The Journal of Laryngology and Otology 2015; 130 (2): 151–6.

38. Shabashev S, Fouad Y, Huncke TK, et al. Cochlear implantation under conscious sedation with local anesthesia; safety, efficacy, costs, and satisfaction. Cochlear Implants International 2017; 18 (6): 297–303.

39. Svrakic M, Pollack A, Huncke TK, et al. Conscious sedation and local anesthesia for patients undergoing neurotologic and complex otologic procedures. Otology and Neurotology 2014; 35 (10): 277–85.

40. Fouad YA. Advances in surgical and anesthetic techniques for cochlear implantation. advances in rehabilitation of hearing loss. IntechOpen 2020. DOI: 10.5772/intechopen.88380.

41. Diab KhM, Daikhes NA, Yusifov KD. Complication of cochlear implantation. Annals of Surgery 2015; (4): 5–8. Russian (Диаб Х. М., Дайхес Н. А., Юсифов К. Д. и др. Осложнения кохлеарной имплантации. Анналы хирургии 2015; (4): 5–8).

42. Daikhes NA, Diab KhM, Paschinina OA, et al. Complex cases of cochlear implantation. Almanac of Clinical Medicine 2016; 44 (7): 821–7. Russian (Дайхес Н. А., Диаб Х. М., Пащинина О. А. и др. Сложные случаи кохлеарной имплантации. Альманах клинической медицины 2016; 44 (7): 821–7).

43. Hamerschmidt R, Mocellin M, Gasperin AC, et al. Local Anesthesia for Cochlear Implant Surgery: A Possible Alternative. Braz J Otorhinolaryngology 2010; 76 (5): 561–4.

УДК 616.833–073.71 Обзор

ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДА ИЗОКИНЕТИЧЕСКОЙ ДИНАМОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ ДВИГАТЕЛЬНОЙ СФЕРЫ (ОБЗОР)

А.А. Шатохин *— ФГБОУ ВО «Ставропольский ГМУ» Минздрава России, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики;* ***И.А. Вышлова*** *— ФГБОУ ВО «Ставропольский ГМУ» Минздрава России, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, кандидат медицинских наук;* ***С.П. Бажанов*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, начальник отдела инновационных проектов в нейрохирургии и вертебрологии, доктор медицинских наук;* ***А.В. Кузюбердин*** *— ФГБОУ ВО «Ставропольский ГМУ» Минздрава России, аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики;* ***С.М. Карпов*** *— ФГБОУ ВО «Ставропольский ГМУ» Минздрава России, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, профессор, доктор медицинских наук.*

ISOKINETIC DYNAMOMETRY IN THE DIAGNOSIS AND REHABILITATION OF PATIENTS WITH MOTOR DISORDERS (REVIEW)

A.A. Shatokhin *— Stavropol State Medical University, Assistant of Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics;* ***I.A. Vyshlova*** *— Stavropol State Medical University, Associate Professor of Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, PhD;* ***S.P. Bazhanov*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Rasumovsky, Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Head of Department of Innovative Projects in Neurosurgery and Vertebrology, DSc;* ***A.V. Kuzyuberdin*** *— Stavropol State Medical University, Postgraduate Student of Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics;* ***S.M. Karpov*** *— Stavropol State Medical University, Head of Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Professor, DSc.*

Дата поступления — 24.02.2021 г. Дата принятия в печать — 26.05.2021 г.

Шатохин А.А., Вышлова И.А., Бажанов С.П., Кузюбердин А.В., Карпов С.М. **Возможности метода изокинетической динамометрии в диагностике и реабилитации пациентов с нарушением двигательной сферы (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (2): 177–182.**

Представлен обзор литературных сведений за последние 40 лет (с 1984 по 2020 г.), посвященный исследованию возможностей применения метода изокинетической динамометрии в диагностике и реабилитации пациентов с нарушениями двигательной сферы при различных заболеваниях и патологических состояниях (31 источник). Для поиска информации использованы интернет-ресурсы eLibrary и PubMed и научная литература библиотеки Ставропольского государственного медицинского университета. В статье освещены возможности метода изокинетической динамометрии для объективной оценки функционального состояния скелетных мышц в норме и при патологии. Дана характеристика реабилитационных мероприятий с помощью аппаратов изокинетической динамометрии у пациентов с патологией коленных и тазобедренных суставов. Представлены сведения об эффективности, безопасности и возможностях применения данной методики в различных областях медицины. На основании проведенного обзора сделан вывод о перспективе использования метода изокинетической динамометрии в комплексной диагностике и восстановительном лечении пациентов с компрессионной радикулопатией.

Ключевые слова: изокинетическая динамометрия, реабилитация, двигательные нарушения.

Shatokhin AA, Vyshlova IA, Bazhanov SP, Kuzyuberdin AV, Karpov SM. **Isokinetic dynamometry in the diagnosis and rehabilitation of patients with motor disorders (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (2): 177–182.**

An overview of the literature data for the last 40 years (from 1984 to 2020) is presented, dedicated to the study of possibilities of using the isokinetic dynamometry method in the diagnosis and rehabilitation of patients with motor disorders in various diseases and pathological conditions (31 sources). To search for information, the Internet resources eLibrary and PubMed and scientific literature of the library of the Stavropol State Medical University were used. The article highlights the possibilities of the isokinetic dynamometry method for an objective assessment of the functional state of skeletal muscles in health and disease. The characteristics of rehabilitation measures using isokinetic dynamometry devices in patients with pathology of the knee and hip joints are given. Information on the effectiveness, safety and application possibilities of this technique in various fields of medicine is presented. Based on the review, it was concluded that it is rational to use the isokinetic dynamometry method in the complex of diagnostic and rehabilitation treatment for patients with compression radiculopathy.

Keywords: isokinetic dynamometry, rehabilitation, movement disorders.

Введение. Оценка мышечной силы является важным клиническим аспектом для пациентов с неврологическими заболеваниями, скелетно-мышечными нарушениями, патологией опорно-двигательного аппарата [1]. Оценка мышечной силы обычно проводится до и после лечения для количественной оценки эффективности проведенной терапии [2], с этой целью используют различные приборы и методики.

Цель — проанализировать имеющиеся возможности метода изокинетической динамометрии в диагностике и реабилитации пациентов с нарушением двигательной сферы при различных заболеваниях и патологических состояниях. На основании полученных данных сделать вывод о возможности применения данного метода в диагностике и реабилитации пациентов с компрессионной радикулопатией. Для указанной цели использовались международные медицинские интернет-ресурсы и научная литература библиотеки Ставропольского государственного медицинского университета. Выполнен поиск в электронных базах данных eLibrary и PubMed, охватывающий исследования без языковых ограничений, в которых сообщалось о возможностях метода изокинетической динамометрии в диагностике и реабилитации пациентов с нарушением двигательной сферы. Для поиска мы использовали ключевые слова и их сочетания: «изокинетическая динамометрия», «диагностика», «реабилитация», «двигательные нарушения». Дополнительно анализировали соответствующие обзоры литературы, списки литературы включенных исследований.

Общая характеристика метода изокинетической динамометрии. Изокинетическая динамометрия считается надежным инструментом для оценки мышечной силы, признана воспроизводимым, объективным методом и часто используется в качестве эталонного стандарта [3, 4]. Изокинетический динамометр позволяет оценивать функцию мышц с аккомодационным сопротивлением при постоянной угловой скорости, тем самым обеспечивая максимальное мышечное усилие во всем заданном диапазоне движения [5–7].

Преимуществом данного метода обследования является получение объективных числовых параметров, которые используются для оценки результатов процесса реабилитации. Значимым оцениваемым параметром является пиковый вращающий момент (ПВМ) (Н*м) — производное таких факторов, как уровень мышечной активации, мышечной динамики, геометрии сустава, веса конечности, скорости движения, а также мотивации пациента. Он свидетельствует о максимальной силе обследуемой мышечной группы. Соотношение пикового вращающего момента с массой тела (МТ) — ПВМ/МТ (%) позволяет проводить сравнение с эталонными среднепопуляционными показателями. Показатель ПВМ/МТ (%) на угловой скорости 60°/с свидетельствует о максимальной силе изучаемой мышцы, показатель ПВМ/МТ (%) на средней и высокой угловых скоростях — 180, 300°/с — в большей степени характеризует локальную силовую выносливость мышцы. Другим важным параметром является средняя мощность — показатель мышечной работы, который зависит от силы, скорости и технического мастерства и определяется количеством работы, выполненной за единицу времени. Он характеризует возможности поддержания уровня силы в единицу времени. Показатель времени ускорения определяется как суммарное время достижения изокинетической скорости в зависимости от угловой скорости и характеризует нейромышечные возможности данной мышечной группы пациента [8]. Помимо того, для оценки сократительной способности исследуемой мышцы используют параметры угла, соответствующего пиковому вращающему моменту и времени достижения пикового вращающего момента. Данные параметры характеризуют способность мышцы рекрутировать мышечные волокна и вовлеченность в сократительный процесс мышц-синергистов. Эти характеристики важны при оценке динамики восстановления мышцы и выбора тактики реабилитационного процесса. Учитывая способность изокинетической динамометрии измерять динамическую силу и баланс мышц при изолированном движении в суставе, а также наличие доказанных взаимосвязей между показателями тестирования и спортивных достижений, данный метод используется для оценки функционального состояния пациентов с нарушениями двигательной сферы при различных заболеваниях и патологических состояниях.

Диагностические возможности метода изокинетической динамометрии для объективной оценки функционального состояния скелетных мышц. Ежедневная активность, такая как подъем со стула, ходьба с соответствующей скоростью, а также подъем и спуск по лестнице, связана с силой мышц нижних конечностей. Современные данные свидетельствуют о том, что потеря мышечной силы является важным показателем подвижности человека, инвалидизации и смертности. Для оценки мышечной силы отдельных мышц и групп мышц используется 6-балльная шкала — от 5 до 0. Проводится сравнительная оценка больной и здоровой сторон. Баллом 5 оценивается отсутствие пареза. Парез определяется как легкий при соответствии силы 4 баллам, умеренный — 3 баллам, выраженный — 2 баллам, грубый — 1 баллу и при параличе — 0 баллов. Однако в ряде случаев полученные данные могут иметь субъективный характер, что зависит от различных факторов, в связи с чем возникает необходимость объективизировать результаты оценки мышечной силы. Для этой цели были предложены различные типы динамометрии [9].

Аппаратная изокинетическая динамометрия может использоваться в различных областях медицины.

В исследовании B. Habets и соавт., включавшем анализ показателей 54 участников (50% женщин, 50% мужчин, средний возраст 20,9±3,1 года, средний рост 175,2±8,7 см, средний вес 72,1±12,3 кг), установлены хорошие или отличные показатели надежности для измерений концентрической и эксцентрической силы разгибателей и сгибателей колена, а кроме того, ротаторов плеча, выполненных на двух разных изокинетических динамометрах Humac NORM. Принимая во внимание полученные результаты, и в частности погрешность измерения при тестировании коленного сустава, авторы отмечают, что разные устройства одного и того же динамометра Humac NORM могут использоваться в многоцентровых исследованиях [7].

R. van Cingel и соавт. сравнили силу флексоров и экстензоров колена и ротаторов плеча у двух групп гандболистов. Обе группы были протестированы одним и тем же исследователем в разных медицинских центрах с использованием двух разных динамомет-

Ответственный автор — Шатохин Антон Андреевич
Тел.: +7 (918) 7415373
E-mail: ashatohin2000@mail.ru

ров одной модели. В данных условиях получены достоверные результаты испытаний двух разных динамометров одной модели. В исследовании также была доказана надежность двух изокинетических устройств Humac NORM при оценке концентрационных и эксцентрических измерений силы сгибателей и разгибателей колена и плечевых ротаторов [10].

Важны диагностические возможности описываемой методики при различных травматических повреждениях. Так, R. Chester и соавт. в исследовании указывают на высокую достоверность и надежность полученных результатов диагностики крутящего момента при подошвенном сгибании стопы у больных с повреждением ахиллова сухожилия. Данный вывод группа авторов сделала на основе анализа параметров изокинетической динамометрии 22 пациентов с односторонним повреждением ахиллова сухожилия. Из них 12 больных были прооперированы и 10 — лечились консервативно. Результаты показателей мышечной силы, такие как пиковый крутящий момент, средний крутящий момент и общая работа, оценили в концентрической и эксцентрической частях подошвенного сгибания стопы. Данные пораженной конечности сравнивали со здоровой спустя шесть месяцев после травмы. В исследовании показана высокая достоверность измерений, где внутригрупповой коэффициент корреляции составил 0,74–0,92 [11].

J.M. Bores и соавт. на основании проведенного обследования 39 пациентов с тяжелыми ожогами сделали заключение о том, что использование изокинетической динамометрии для оценки мышечной силы у пациентов с ожогами является надежным инструментом, который помогает назначать упражнения нарастающей интенсивности с отягощением для более успешной реабилитации данной категории пациентов [12].

Объективная оценка мышечной силы важна для анализа функционального состояния пациентов после оперативного лечения по поводу онкологической патологии. Так O. Klassen и соавт. предложили оценивать состояние мышечной системы, а именно ротаторов плеча и флексоров/экстензоров бедра у женщин, оперированных по поводу рака молочных желез. Оценив мышечную функцию у 255 пациенток после комплексного лечения рака молочной железы, авторы пришли к выводу о том, что у данной категории пациентов до и после противоопухолевого лечения отмечалось выраженное нарушение мышечной силы и дисфункция суставов. Существенные различия между пациентами и здоровыми людьми подчеркивают необходимость в более ранние сроки проводить восстановительные мероприятия, в том числе занятия лечебной физкультурой под руководством инструктора лечебной физкультуры, чтобы предотвратить нарушение мышечной функции после радикальной операции, а также предупредить последствия адъювантной химиотерапии [13].

В другом исследовании S. Stewart с соавт. предлагают с помощью изокинетической динамометрии оценивать функцию стопы и голени у больных с подагрой. Сравнивая 20 пациентов с подагрой и здоровыми лицами для объективной оценки мышечной силы проводили измерение максимального крутящего момента изокинетики в эксцентрике при флексии, экстензии и ротации стопы на различных скоростях с помощью аппарата изокинетической динамометрии Biodex. Авторы сделали вывод о том, что пациенты с подагрой имеют меньшую силу мышц стопы и голеностопного сустава и испытывают более выраженный болевой синдром и дисфункцию в ногах по сравнению с контрольной группой. Иными словами, снижение силы мышц стопы тесно связано с усилением боли при нарушении функционирования нижних конечностей у пациентов с подагрой [14].

Представляет интерес возможности данной методики у пациентов с заболеваниями нервной системы и системной патологией соединительной ткани. J.C. Adsuar и соавт. в исследовании, посвященном оценке надежности сгибателей и разгибателей колена с изометрической и изокинетической нагрузкой у 37 женщин с фибромиалгией в возрасте от 34 до 74 лет, установили, что изокинетическая динамометрия обеспечивает надежное измерение максимального крутящего момента при изометрическом, концентрическом и эксцентрическом сгибании и разгибании колена у пациентов с фибромиалгией [15].

A.J. Lopes и соавт. с помощью изокинетической динамометрии коленного сустава оценили значение модели мышечной деятельности у пациентов с акромегалией для дальнейшей реабилитации. С помощью указанной методики авторы объективно выявили снижение мышечной силы и выносливости у пациентов с акромегалией [16].

M. Jørgensen и соавт., проведя систематический обзор и метаанализ, посвященный исследованию силы и мощности мышц у пациентов с рассеянным склерозом, обнаружили, что изокинетическая динамометрия имеет высокую надежность в оценке механической функции мышц у пациентов с данным заболеванием [17].

На основании систематического обзора O.H. Kristensen и соавт. было констатировано, что изокинетическая динамометрия — надежный тест оценки мышечной силы и степени пареза у лиц с инсультом, обычно демонстрирующий заметное снижение мышечной силы в паретичных и в меньшей степени в непаретичных мышцах по сравнению с контрольной группой, включающей здоровых людей, независимо от группы мышц, режима сокращения и скорости сокращения [18]. Надежность и оперативность изокинетической динамометрии для количественной оценки спастичности мышц сгибателей запястья у пациентов в подострый период инсульта подтверждена в исследовании N. Salehi Dehno и соавт. При этом авторы отмечают, что достоверность полученных результатов повышалась по мере увеличения скорости движения запястья [19].

В обзоре L. El Mhandi и соавт., направленном на изучение использования изокинетической динамометрии у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями и определение перспектив будущих исследований изокинетического тестирования, было установлено, что данный метод является важной частью комплексной оценки и реабилитации пациентов с нервно-мышечными заболеваниями. Исследования показали эффективность данной технологии в предоставлении клинически значимой информации. В сочетании с данными анамнеза, объективного осмотра и функциональной оценкой изокинетическое тестирование и физические упражнения могут быть ценным инструментом для клинициста при диагностике и реабилитации пациентов с нервно-мышечными заболеваниями. Между тем исследователи отмечают наличие ряда недостатков у соответствующего оборудования, что затрудняет его использование в клинических условиях [20].

Существуют данные об успешном использовании изокинетической динамометрии в качестве объек-

тивного метода количественной оценки ригидности мышц туловища у пациентов с болезнью Паркинсона, а также для изучения взаимосвязи этих показателей с тяжестью, продолжительностью заболевания, функциональным статусом и качеством жизни, связанным со здоровьем у пациентов с легкой и средней степенью тяжести болезни Паркинсона [21].

Таким образом, аппаратная изокинетическая динамометрия показала свою эффективность, безопасность и достоверность в оценке мышечной силы во многих исследованиях. Однако сохраняется дефицит информации по объему тестирования, отсутствуют протоколы или алгоритмы оценки различных групп мышц, это остается на усмотрение исследователя.

Возможности аппаратной изокинетической динамометрии в реабилитации спортсменов с патологией коленных и тазобедренных суставов. В клинической практике изокинетическая динамометрия часто используется для мониторинга улучшения функций во время реабилитации. Для этой цели требуется точность результатов исследований, полученных с помощью одного и того же динамометра, что и было продемонстрировано в различных исследованиях [22, 23]. Необходимо рассматривать реабилитацию в пораженных мышцах с акцентом на профилактику их перегрузки и ятрогенной травмы. Необходимо учитывать концентрический и эксцентрический периоды движения сустава, в том числе рассматривать необходимость включения не только изокинетических, но и изометрических упражнений с целью воздействия на все типы волокон мышечной группы.

Р.А. Зубавленко и соавт. в обзоре, посвященном патогенетическим особенностям посттравматического остеоартроза коленных суставов, указывают на многогранность патогенеза данного заболевания, что представляет определенные затруднения в диагностике и лечении. Авторы констатируют, что создание новых диагностических и терапевтических стратегий при остеоартрозе должно основываться на более чувствительных и специфичных биологических маркерах дегенерации суставного хряща, а также на способах раннего консервативного лечения, препятствующего прогрессированию данного заболевания [24]. Вместе с тем терапия болевого синдрома должна быть комплексной, направленной на основные патогенетические звенья патологического процесса [25].

В настоящее время аппаратная изокинетическая динамометрия успешно используется в спортивной медицине для реабилитации спортсменов с поражением коленных и тазобедренных суставов. Данная методика позволяет на основе компьютерного анализа измерить мышечную силу, определить объем полезного движения в интересующем суставе и проводить более эффективные реабилитационные программы. Так В.В. Арьков и соавт. на основании проведенного исследования сообщают об эффективности данного метода для диагностики и реабилитации мышц бедра после реконструкции крестообразных связок коленного сустава. В исследование включили 40 спортсменов мужского пола из различных видов спорта: циклических, сложно-координационных и игровых спустя шесть месяцев после операции. Исследование проводили на аппарате изокинетической динамометрии Biodex (USA). Пациентам выполняли флексию и экстензию в коленном суставе в пораженной и интактной конечностях. Анализировали процентное соотношение пикового вращающего момента к весу тела — ПВМ/ВТ (%), мощность (Вт), суммарное время достижения изокинетической скорости — время ускорения (мс) сгибателей и разгибателей голени в зависимости от угловой скорости. Выяснилось значительное отличие состояния мышц оперированной и здоровой ноги. Так, снижение ПВМ/ВТ четырехглавой мышцы оперированного бедра от интактного составило 25% на угловой скорости 60°, 16% — на угловой скорости 300°/с. Наибольший дефицит установлен на низкой скорости движения в коленном суставе, наименьший — на высокой. Значения в мышце-антагонисте (бицепс бедра) не показали отличий. На основании проведенного исследования было установлено большее поражение четырехглавой мышцы бедра и интактность антагониста, что значительно скорректировало реабилитационную ориентированность на квадрицепс оперированной ноги. Негативные стороны в диагностике и реабилитации на аппарате изокинетической динамометрии в исследовании не выявлены [26].

П.П. Чекерес и соавт. провели анализ результатов комплексной реабилитации 136 спортсменов с повреждением коленного сустава после оперативного лечения. Проводилось восстановление на аппарате изокинетической динамометрии Biodex в постиммобилизационный период (3–7 недель после операции) с использованием изокинетических и изотонических нагрузок. Для достоверной оценки состояния мышц оперированной конечности до реабилитации и в течение всего периода восстановительных мероприятий использовали изокинетический динамометр. В результате исследования авторы заключили, что использование в реабилитации спортсменов после пластики передней крестообразной связки (ПКС) статико-динамической нагрузки на аппарате Biodex позволяет улучшить нервно-мышечную передачу, восстановить статико-кинетическую устойчивость при нагрузках. Включение данной методики в программы реабилитации позволяет избежать повторных травматизаций коленного сустава [27].

В исследовании E. O'Malley и соавт. установлено, что реабилитация пациентов (молодых взрослых мужчин, занимающихся разнонаправленными видами спорта) после реконструкции ПКС может быть завершена, когда они достигают изокинетического максимального крутящего момента разгибания колена 260% (±40%) массы тела с показателями симметрии конечностей более 90% в силовых результатах, что является одним из критериев возврата к спортивным мероприятиям после реконструкции ПКС [28].

J.T. Hickey и соавт. провели систематический обзор, посвященный оценке критериев реабилитации и определению разрешения возврата к спортивным мероприятиям после травмы подколенного сухожилия, включавший девять исследований, оценивавших показатели 601 пациента с острой травмой подколенного сухожилия, подтвержденной клиническим обследованием или магнитно-резонансной томографией в течение 10 дней после получения повреждения. По данным обзора выявлено, что среднее время возвращения к спорту было самым низким в исследованиях с применением метода изокинетической динамометрии как инструмента принятия решений по возможности возврата к игре (12–25 дней) [29].

M.F. Vidmar и соавт. провели рандомизированное контролируемое исследование, целью которого явилась сравнительная характеристика обычной (с постоянной нагрузкой) эксцентрической трениров-

ки и изокинетической эксцентрической тренировки в аспекте влияния на мышечную массу четырехглавой мышцы бедра, мышечную силу и функциональные показатели у спортсменов-любителей после реконструкции ПКС. Были обследованы 30 спортсменов-любителей (25 лет), перенесших реконструкцию ПКС и прошедших стандартную программу реабилитации. Добровольцы были рандомизированы в контрольную (*n*=15) или изокинетическую группы (*n*=15) для участия в 6-недельной (2 занятия в неделю) программе эксцентрической тренировки квадрицепса с постоянной нагрузкой или нагрузкой на изокинетическом динамометре соответственно. До и после тренировочных программ проводилась оценка объема четырехглавой мышцы бедра (с помощью магнитно-резонансной томографии), мышечной силы (с помощью изокинетической динамометрии) и самооценка (с помощью анкеты). Реабилитация с помощью изокинетической динамометрии показала более значимое улучшение в аспекте нарастания мышечной массы (+17–23% против +5–9%), а также для изометрических (+34% против +20%) и эксцентрических (+85% против +23%) пиковых крутящих моментов; для концентрического пикового крутящего момента разницы между группами не отмечалось (p>0,05). Авторами сделан вывод о том, что изокинетическая эксцентрическая тренировка способствует более значимому восстановлению, чем обычная эксцентрическая тренировка у спортсменов-любителей после реконструкции ПКС [30].

Протоколы лечения формируются на базе уже существующих современных клинических рекомендаций. В целом в доступных исследованиях российских авторов имеется незначительное количество публикаций по рассматриваемому вопросу. Так, в современных клинических рекомендациях «Диагностика и лечение дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии» (2020) изокинетическая динамометрия как информативный инструмент диагностики отсутствует [31]. На наш взгляд, это связано с недостаточным уровнем теоретического осмысления и научного обоснования специфики применения данного метода в клинической практике. Данное обстоятельство диктует необходимость проведения научно-исследовательских работ, целью которых может стать изучение возможности применения изокинетической динамометрии в диагностике и восстановительной терапии больных с компрессионными радикулопатиями.

Заключение. Результаты анализа представленных работ позволяют утверждать, что аппаратная изокинетическая динамометрия является высокоэффективным методом диагностики и реабилитации больных с двигательными нарушениями, обусловленными преимущественно периферическим характером поражения нервной системы, а также при патологии опорно-двигательного аппарата. В целом в доступных исследованиях российских авторов имеется незначительное количество публикаций по рассматриваемому вопросу. На наш взгляд, это связано с недостаточным уровнем теоретического осмысления и научного обоснования специфики применения данного метода в клинической практике.

Существенным преимуществом аппаратной изокинетической динамометрии перед лечебной физкультурой и физиотерапией является то, что указанный метод реализует избирательное воздействие на пораженную группу мышц, включая дозированную щадящую нагрузку в рамках физической возможности мышцы, чего невозможно добиться при использовании других методик.

Следует отметить, что в основных отечественных и зарубежных литературных источниках не найдено данных о применении аппаратной изокинетической динамометрии в пред- и постоперационной диагностике функционального состояния мышц нижних конечностей при операциях, обусловленных компрессионно-ишемической радикулопатией, как и о возможностях проведения реабилитации двигательной функции пораженной конечности после устранения компрессии спинномозгового корешка при удалении грыжи межпозвонкового диска. В частности, в современных клинических рекомендациях «Диагностика и лечение дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии» (2020) изокинетическая динамометрия как метод диагностики отсутствует. Данное обстоятельство диктует необходимость проведения научно-исследовательских работ, целью которых могут стать определение показаний и разработка протоколов применения изокинетической динамометрии в диагностике и восстановительной терапии больных с компрессионными радикулопатиями и их осложнениями.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках НИР кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики СтГМУ. Спонсоров нет. Коммерческой заинтересованности отдельных физических или юридических лиц в результатах работы нет. Наличия в рукописи описания объектов патентного или любого другого вида прав (кроме авторского) нет.

References (Литература)

1. Chamorro C, Armijo-Olivo S, De la Fuente C, et al. Absolute reliability and concurrent validity of hand held dynamometry and isokinetic dynamometry in the hip, knee and ankle joint: systematic review and meta-analysis. Open Med (Wars) 2017; (12): 359–75.
2. Li RC, Jasiewicz JM, Middleton J, et al. The development, validity, and reliability of a manual muscle testing device with integrated limb position sensors. Arch of Phys Med Rehabil 2006; (87): 411–7.
3. Walmsley RP, Letts G, Vooys J. A comparison of torque generated by knee extension with a maximal voluntary contraction vis-à-vis electrical stimulation. J Orthop Sports Phys Ther 1984; (6): 10–7.
4. Stark T, Walker B, Phillips JK, et al. Hand-held dynamometry correlation with the gold standard isokinetic dynamometry: a systematic review. PM R 2011; 3 (5): 472–9.
5. Grimshaw P, Lees A, Fowler N, et al. Sports & exercise biomechanics. Taylor & Francis Gr, 2006; 392 p.
6. Perrin DH. Open chain isokinetic assessment and exercise of the knee. J Sport Rehabil 1994; (3): 245–54.
7. Habets B, Staal JB, Tijssen M, et al. Intrarater reliability of the Humac NORM isokinetic dynamometer for strength measurements of the knee and shoulder muscles. BMC Res Notes 2018; 11 (1): 15.
8. Keskula DR, Duncan JB, Davis VL, et al. Functional outcome measures for knee dysfunction assessement. J of Athl Train 1996; 31 (2): 105–10.
9. Ushiyama N, Kurobe Y, Momose K. Validity of maximal isometric knee extension strength measurements obtained via belt-stabilized hand-held dynamometry in healthy adults. J Phys Ther Sci 2017; 29 (11): 1987–92.
10. van Cingel R, Habets B, Willemsen L, et al. Shoulder Dynamic Control Ratio and Rotation Range of Motion in Female Junior Elite Handball Players and Controls. Clin J Sport Med; 28 (2): 153–8.
11. Chester R, Costa ML, Shepstone L, et al. Reliability of isokinetic dynamometry in assessing plantarflexion torque following Achilles tendon rupture. Foot Ankle Int 2003; 24 (12): 909–15.
12. Bores JM, Murton AJ, Glover SQ, et al. Use of isokinetic dynamometry to assess muscle function in burned patients is a

reliable tool to assist progressive resistance exercise prescription. J Burn Care Res 2019 Jan 9. DOI: 10.1093/jbcr/irz003.

13. Klassen O, Schmidt ME, Ulrich CM, et al. Muscle strength in breast cancer patients receiving different treatment regimes. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2017; 8 (2): 305–16.

14. Stewart S, Mawston G, Davidtz L, et al. Foot and ankle muscle strength in people with gout: A two-arm cross-sectional study. Clin Biomech (Bristol, Avon). 2016; (32): 207–11.

15. Adsuar JC, Olivares PR, del Pozo-Cruz B, et al. Test-retest reliability of isometric and isokinetic knee extension and flexion in patients with fibromyalgia: evaluation of the smallest real difference. Arch Phys Med Rehabil 2011; 92 (10): 1646–51.

16. Lopes AJ, Ferreira AS, Walchan EM, et al. Explanatory models of muscle performance in acromegaly patients evaluated by knee isokinetic dynamometry: Implications for rehabilitation. Hum Mov Sci 2016; (49): 160–9.

17. Jørgensen M, Dalgas U, Wens I, et al. Muscle strength and power in persons with multiple sclerosis — a systematic review and meta-analysis. J Neurol Sci 2017; (376): 225–41.

18. Kristensen OH, Stenager E, Dalgas U. Muscle strength and poststroke hemiplegia: a systematic review of muscle strength assessment and muscle strength impairment. Arch Phys Med Rehabil 2017; 98 (2): 368–80.

19. Salehi Dehno N, Sarvestani FK, Shariat A, et al. Test-retest reliability and responsiveness of isokinetic dynamometry to assess wrist flexor muscle spasticity in subacute post-stroke hemiparesis. J Bodyw Mov Ther 2020; 24 (3): 38–43.

20. El Mhandi L, Bethoux F. Isokinetic testing in patients with neuromuscular diseases: a focused review. Am J Phys Med Rehabil 2013; 92 (2): 163–78.

21. Cano-de-la-Cuerda R, Vela-Desojo L, Miangolarra-Page JC, et al. Isokinetic dynamometry as a technologic assessment tool for trunk rigidity in Parkinson's disease patients. NeuroRehabilitation 2014; 35 (3): 493–501.

22. Orri JC, Darden GF. Technical report: reliability and validity of the iSAM 9000 isokinetic dynamometer. J Strength Cond Res 2008; 22 (1): 310–7.

23. Maffiuletti NA, Bizzini M, Desbrosses K, et al. Reliability of knee extension and flexion measurements using the Con-Trex isokinetic dynamometer. Clin Physiol Funct Imaging 2007; 27 (6): 346–53.

24. Zubavlenko RA, Ulyanov VYu, Belova SV. Pathogenic peculiarities of post-traumatic knee osteoarthrosis: analysis of diagnostic and therapeutic strategies (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (1): 50–4. Russian (Зубавленко Р.А., Ульянов В.Ю., Белова С.В. Патогенетические особенности посттравматического остеоартроза коленных суставов: анализ диагностических и терапевтических стратегий (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (1): 50–4).

25. Vyshlova IA. Complex treatment of patients with chronic vertebrogenic pain syndromes. Kuban Scientific Medical Bulletin 2012; (2): 47–9. Russian (Вышлова И.А. Комплексное лечение больных с хроническими вертеброгенными болевыми синдромами. Кубанский научный медицинский вестник 2012; (2): 47–9).

26. Arkov VV, Milenin ON, Ordzhonikidze ZG. Isokinetic dynamometer indicators of thigh muscle in athletes after reconstrucrion of anterior cruciate ligament of knee joint. Exercise therapy and Sports Medicine 2011; 12 (96): 33–6. Russian (Арьков В.В., Миленин О.Н., Орджоникидзе З.Г. Показатели изокинетической динамометрии мышц бедра у спортсменов после реконструкции передней крестообразной связки коленного сустава. Лечебная физкультура и спортивная медицина 2011; 12 (96): 33–6).

27. Chekeres PP, Budashkina MV, Mukhanov VV, et al. Insufficiency of proprioceptive control after plastic of the acl as the reasonfor knee re-injury in professional athletes. Clinical practice 2015; (3-4): 95–8. Russian (Чекерес П.П., Будашкина М.В., Муханов В.В. и др. Недостаточность проприоцептивного контроля после пластики ПКС как причина повторных травм коленного сустава у профессиональных спортсменов. Клиническая практика 2015; (3-4): 95–8).

28. O'Malley E, Richter C, King E, et al. Countermovement jump and isokinetic dynamometry as measures of rehabilitation status after anterior cruciate ligament reconstruction. J Athl Train 2018; 53 (7): 687–95.

29. Hickey JT, Timmins RG, Maniar N, et al. Criteria for progressing rehabilitation and determining return-to-play clearance following hamstring strain injury: a systematic review. Sports Med 2017; 47 (7): 1375–87.

30. Vidmar MF, Baroni BM, Michelin AF, et al. Isokinetic eccentric training is more effective than constant load eccentric training for quadriceps rehabilitation following anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized controlled trial. Braz J Phys Ther 2020; 24 (5): 424–32.

31. Discogenic lumbosacral radiculopathy: Recommendations of the Russian Association for the Study of Pain. 2020. URL: https://painrussia.ru/КР_%20Диск_Радик_РОИБ_2020_финал%20 (1).pdf (1 February 2021). Russian (Диагностика и лечение дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии: клинические рекомендации Российской ассоциации по изучению боли. 2020 г. URL: https://painrussia.ru/КР_%20Диск_Радик_РОИБ_2020_финал%20 (1).pdf (дата обращения: 01.02.2021)).

УДК 616.721–002.77 Клинический случай

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТАНАТОГЕНЕЗА И СЛУЧАЙ СМЕРТИ ПАЦИЕНТА ОТ ОСЛОЖНЕННОЙ ТРАВМЫ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА, ПОЛУЧЕННОЙ НА ФОНЕ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛОАРТРИТА (БОЛЕЗНИ ШТРЮМПЕЛЯ – БЕХТЕРЕВА – МАРИ) (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

В.Ю. Ульянов *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, заместитель директора по научной и инновационной деятельности, доктор медицинских наук, доцент;* ***С.П. Бажанов*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, начальник отдела инновационных проектов в нейрохирургии и вертебрологии, ортопедии и нейрохирургии, доктор медицинских наук;* ***Р.М. Бахарев*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения;* ***О.В. Матвеева*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, врач-патологоанатом отделения лабораторной диагностики, кандидат медицинских наук;* ***И.О. Гераськина*** *— ГУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения Саратовской области», врач — судебно-медицинский эксперт отдела судебно-медицинской экспертизы трупов Саратовского городского отделения судебно-медицинской экспертизы трупов;* ***В.В. Островский*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, директор НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, доктор медицинских наук.*

SOME FEATURES OF THANATOGENESIS AND A LETHAL CASE RESULTED FROM COMPLICATED CERVICAL SPINE TRAUMA AND ANKYLOSING SPONDYLITIS (BEKHTEREV – STRÜMPELL – MARIE DISEASE) (A CLINICAL CASE)

V.Yu. Ulyanov *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Deputy Director for Science and Innovations, Associate Professor, DSc;* ***S.P. Bazhanov*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Head of Department of Innovative Projects for Neurosurgery and Vertebrology, DSc;* ***R.M. Bakharev*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Department of Neurosurgery;* ***O.V. Matveeva*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Department of Laboratory Diagnostics, PhD;* ***I.O. Geraskina*** *— Bureau of Forensic Medical Examination of Saratov Region, Department of Forensic Examination of Corpses;* ***V.V. Ostrovsky*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Director of Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, DSc.*

Дата поступления — 19.04.2021 г. Дата принятия в печать — 26.05.2021 г.

Ульянов В.Ю., Бажанов С.П., Бахарев Р.М., Матвеева О.В., Гераськина И.О., Островский В.В. **Некоторые особенности танатогенеза и случай смерти пациента от осложненной травмы шейного отдела позвоночника, полученной на фоне анкилозирующего спондилоартрита (болезни Штрюмпеля — Бехтерева — Мари) (клинический случай). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (2): 183–189.**

Продемонстрированы результаты прижизненных и постмортальных морфологических исследований, вскрывающих некоторые особенности танатогенеза у пациентов с осложненной травмой шейного отдела позвоночника, полученной на фоне длительно существующего анкилозирующего спондилоартрита.

Ключевые слова: позвоночник, шейный отдел позвоночника, анкилозирующий спондилоартрит, танатогенез.

Ulyanov VYu, Bazhanov SP, Bakharev RM, Matveeva OV, Geraskina IO, Ostrovsky VV. **Some features of thanatogenesis and a lethal case resulted from complicated cervical spine trauma and ankylosing spondylitis (Bekhterev — Strümpell — Marie disease) (a clinical case). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (2): 183–189.**

The objective of the research is to present the findings of both intravital and postmortal morphological examinations revealing some features of thanatogenesis in patients with acute injury of cervical spine affected by permanent ankylosing spondylitis.

Keywords: spine, cervical spine, ankylosing spondylitis, thanatogenesis.

Введение. Анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Штрюмпеля — Бехтерева — Мари) — хроническое системное иммуновоспалительное мультифакториальное заболевание, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз. Этиология заболевания в настоящее время неизвестна, однако в литературе приводятся сведения о роли наследственной пред-

Ответственный автор — Ульянов Владимир Юрьевич
Тел.: +7 (917) 2140870
E-mail: v.u.ulyanov@gmail.com

расположенности, обусловленной генетическими (порядка 40 аллелей гена гистосовместимости HLA) и средовыми факторами (травма, психоэмоциональный стресс, гипотермия). Идентифицированным геном предрасположенности к анкилозирующему спондилоартриту является HLA-B27 (вклад в наследуемость — 16–23%), который обнаруживается у подавляющего большинства пациентов с подтвержденным диагнозом и у ⅓ их родственников первой степени родства. Антиген HLA-B27 является либо рецептором для этиологического альтерирующего фактора, либо имеет сходные свойства в комплексе с другими молекулами, ошибочно распознаваемыми цитотоксическими Т-лимфоцитами, повреждающими клетки и ткани. Другими генами предрасположенности также являются гены кластера интерлейкина-1 (вклад в наследуемость — 4–6%), ERAP1 (вклад в наследуемость — 0,34%), IL23R (вклад в наследуемость — 0,31%) и другие. Данные гены вырабатывают антигены I класса, последние относят к распространенным практически повсеместно на клетках мембранным гликопротеинам, в том числе на тромбоцитах и стволовых гемопоэтических клетках. Они принимают участие в патогенезе альтерации клеточных мембран, матрикса и соединительной ткани в целом. Патоморфологическая картина заболевания характеризуется инфильтрацией лимфоцитами и макрофагами органов-мишеней, активизацией фибропластических процессов с образованием фиброзных рубцовых тканей сухожилий, связок, капсул суставов, фасциальных листков и апоневрозов, которые подвергаются кальцификации и оссификации [1–4].

Распространенность данной патологии в мире составляет 0,5–2%, в Российской Федерации — 0,1–0,2%. Заболевание развивается преимущественно в возрасте 20–30 лет, соотношение мужчин и женщин 9:1 (в последние годы это соотношение приближается к 2:1–1:1), с ежегодным выявлением 4–6 тысяч новых случаев. Стойкая утрата трудоспособности вследствие функциональной недостаточности суставов осевого скелета при анкилозирующем спондилоартрите, по мировым данным, возникает через 20–40 лет после манифестации заболевания, по российским — через 15 лет (средний возраст получения инвалидности — 46,3 года), сопровождается резким ухудшением качества жизни и приводит к преждевременной смерти лиц трудоспособного возраста в 5% наблюдений, будучи связанной с осложнениями патологии шейного отдела позвоночника, сердца и почек [5, 6].

Самым серьезным осложнением, встречающимся в 6,4–11,3% случаев при анкилозирующем спондилоартрите, является перелом позвонков, в том числе шейных (до 53%), возникающий в результате нарушений осанки и походки (позитивный сагиттальный баланс) даже при незначительном механическом воздействии, например в случаях падения в быту с высоты собственного роста. У таких пациентов шейный отдел позвоночника, как и остальные, теряет свою эластичность вследствие ограничения подвижности суставов, напоминая по своей «новой» геометрии трубчатую кость, легко ломаясь между диском и замыкательной пластинкой и распространяясь на задние структуры позвоночного столба (трехколонные нестабильные повреждения) при разгибании, сгибании и переразгибании (низкоэнергетическая травма), а также часто сопровождаясь неврологическим дефицитом в 14,6% случаев [7, 8].

Типичными осложнениями переломов шейного отдела позвоночника в острый и ранний посттравматические периоды является восходящий отек спинного и головного мозга, а также острая дыхательная недостаточность, обусловленная бульбарными нарушениями, парезом диафрагмы. В случаях сочетания осложненной травмы шейного отдела позвоночника с анкилозирующим спондилоартритом острая дыхательная недостаточность обусловливается еще и существованием апикального фиброза легких, ограниченной подвижностью грудной клетки вследствие фиброзного и костного анкилоза сочленений головок ребер с грудными позвонками. Любое из этих осложнений может привести пациента к летальному исходу [9].

Описание комбинации осложненной травмы шейного отдела позвоночника и анкилозирующего спондилоартроза, сопровождающейся рядом осложнений и приведшей к смерти пациента, является весьма полезным примером для практикующих специалистов, позволившим проанализировать прижизненные и постмортальные особенности танатогенеза этой патологии.

Цель — продемонстрировать результаты прижизненных и постмортальных морфологических исследований, вскрывающих некоторые особенности танатогенеза у пациентов с осложненной травмой шейного отдела позвоночника, полученной на фоне длительно существующего анкилозирующего спондилоартрита (болезни Штрюмпеля — Бехтерева — Мари).

Учитывая наличие единичных литературных описаний летальных случаев осложненной травмы шейного отдела позвоночника, полученной пациентом на фоне длительно существующего в анамнезе анкилозирующего спондилоартрита, приводим собственное клиническое наблюдение танатогенеза этой сочетанной патологии, основанное на результатах прижизненных и постмортальных морфологических исследований.

Объектами судебно-медицинской экспертизы были труп пациента К., 37 лет, постановление (определение) о проведении судебно-медицинской экспертизы трупа, медицинская карта стационарного больного (форма 003/у), доставленные транспортом НИИТОН СГМУ в отдел судебно-медицинской экспертизы трупов Саратовского городского отделения судебно-медицинской экспертизы трупов ГУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения Саратовской области», акт судебно-медицинского исследования трупа, заключение эксперта (экспертиза трупа).

Материалом для исследования явились протоколы прижизненных клинико-интраскопических исследований, выполненных в стационаре, а также постмортальные макро- и микропрепараты внутренних органов (кусочки головного и спинного мозга, легких, паравертебральных тканей), полученные при судебно-медицинской экспертизе трупа для дополнительных исследований, в том числе судебно-гистологического, а также заключение эксперта (экспертиза трупа). В работе использовали клинико-интраскопические и судебно-медицинские методы исследования, а также аналитического и описательного анализа.

Описание клинического случая. Больной К., 37 лет, поступил в нейрохирургическое отделение НИИТОН СГМУ через 10 дней с момента получения травмы в результате падения с высоты собственного роста и удара шеей о твердую поверхность. Пациент

предъявлял жалобы на выраженную боль в шейном отделе позвоночника, слабость активных движений в верхних конечностях, отсутствие активных движений в нижних конечностях, нарушение функций тазовых органов по типу задержки.

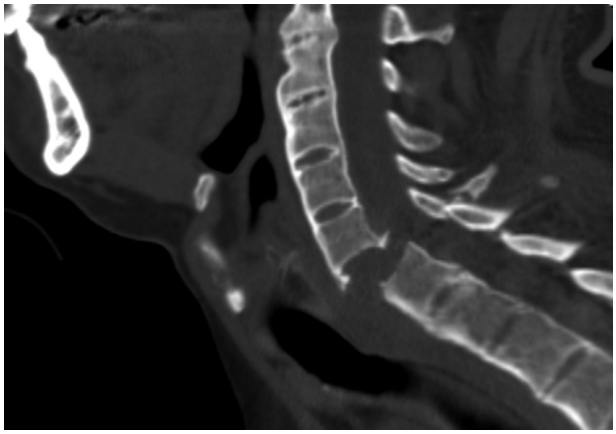
В анамнезе в течение девяти лет страдал болезнью Штрюмпеля — Бехтерева — Мари (МКБ-10: М45 — анкилозирующий спондилит, аксиальный спондилоартрит) поздней стадии (достоверный сакроилиит на рентгенограммах в проекции Фергюсона и синдесмофиты в позвоночнике) умеренной степени активности (2,0 по ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) С-РБ, 3,7 — по BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)) II функционального класса (сохранены самообслуживание и профессиональная деятельность, ограничена непрофессиональная деятельность). В юношеском возрасте активно занимался спортом (плаванье, велоспорт, бег).

При неврологическом осмотре активные движения в конечностях отсутствовали — нижняя параплегия, грубый верхний парапарез до плегии в кистях (снижение мышечного тонуса до 0 баллов), сухожильные рефлексы с конечностей не вызывались, кожные брюшные рефлексы (верхние, средние и нижние) отсутствовали. Патологические рефлексы не вызывались. Нарушения поверхностной чувствительности фиксировали с уровня С5 позвоночно-двигательного сегмента.

На рентгенограммах шейного отдела позвоночника (ЭЭД 0,039 мЗв) были обнаружены перелом верхней трети тела С7-позвонка со смещением фрагментов, синдесмофиты по передней и боковой поверхностям тел позвонков, оссификация передней продольной связки, конкресценция задних структур С2–С7-позвонков, снижение высоты межпозвонковых дисков, отсутствие дифференцировки суставных щелей межпозвонковых суставов, положительный симптом «цилиндра», проявляющийся отсутствием смещений тел позвонков относительно друг друга (рис. 1).

Рис. 1. Рентгенограмма шейного отдела позвоночника (в боковой проекции), выполненная до хирургического вмешательства

При проведении компьютерной томографии шейного отдела позвоночника (спиральный режим, шаг 0,5 мм, мультипланарная реконструкция, ЭЭД 1 мЗв) визуализировали усиление шейного лордоза, полную конкресценцию тел и задних структур С2–С7–Th^3-позвонков, головок 1–3-го ребер, перелом верхней трети тела С7-позвонка со смещением фрагментов и снижением высоты вентрального отдела тела позвонка на 1/5, смещение кпереди и под углом фрагмента оссифицированной продольной связки, деформацию позвоночного канала до 2,1 мм, перелом дуги С7-позвонка со смещением фрагментов, перелом остистого отростка С6-позвонка, неровность замыкательных пластинок тел С3–С6-позвонков за счет мелких узелков Поммера, выраженные краевые остеофиты от замыкательных пластинок, инконгруэнтность суставных поверхностей, костные разрастания дугоотростчатых суставов, склерозирование и уплотнение замыкательных пластинок тел позвонков (рис. 2).



а

б

Рис. 2. КТ-сканы шейного отдела позвоночника:
а — до хирургического вмешательства; б — после хирургического вмешательства

Наличие осложненного повреждения шейного отдела позвоночника послужило показанием для выполнения дискэктомии С6–С7-позвонков, передней декомпрессии спинного мозга на этом уровне, открытого вправления подвывиха С6-позвонка, переднего спондилодеза имплантатом «Mesh», фиксации вентральной пластиной «Medtronic» в условиях тотальной внутривенной анестезии и искусственной вентиляции легких.

При контрольной компьютерной томографии (стандартный режим, ЭЭД 0,8 мЗв), выполненной в ранний послеоперационный период, фиксировали деформацию позвоночного канала до 3,1 мм, эндопротез располагался по средней линии, интимно прилежал к телам С6–Th1-позвонков, винты конструкции находились в толще костной ткани позвонков, деформации или сдавления трахеи металлической пластиной обнаружено не было (рис. 2).

На 2-е сутки после операции на фоне не купируемой нестероидными противовоспалительными пре-

паратами боли в шейном отделе позвоночника и отсутствия положительной динамики неврологического дефицита у пациента было отмечено нарушение глотания, гиперсаливация, брадикардия до 52–56 ударов в минуту, гипертермия до 38,8°С, затруднение дыхания и невозможность откашливания мокроты. Назначены диуретические препараты, глюкокортикостероиды и физические методы гипотермии. При компьютерной томографии органов грудной клетки визуализировались признаки левостороннего плеврита, компрессионные ателектазы S9–S10 левого легкого, очаговая бронхопневмония S4–S6 левого легкого (рис. 3).

Пациенту проводили интенсивную терапию, включающую диуретики, глюкокортикостероиды, антибактериальные препараты, муколитики, вазопрессоры, прокинетики, макро- и микронутриенты. На 4-е сутки после операции на фоне прогрессирования бульбарных нарушений и острой дыхательной недостаточности на кардиомониторе была зафиксирована асистолия. Проводимые реанимационные мероприятия эффекта не имели, была констатирована биологическая смерть пациента, причиной которой стал восходящий отек спинного мозга, механизмом — асистолия.

Труп пациента К. был направлен на судебно-медицинское исследование. При внутреннем исследовании тела были обнаружены резкая сглаженность рельефа извилин и борозд головного мозга, вещество мозга имело тестовато-эластическую консистенцию (рис. 4), на разрезе было влажным, блестящим с наличием кровяных точек и полос, легко снимаемых при поглаживании мозговым ножом.

При судебно-гистологическом исследовании препаратов головного мозга отмечался выраженный периваскулярный и перицеллюлярный отеки, свежие кровоизлияния различных размеров, полнокровие мелких капилляров (рис. 4).

В шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника отмечали сращение тел позвонков с задними фасетчатыми отростками, окостенение и обызвествление на уровне межпозвонковых дисков, которое в виде «скобок» окаймляло их. Наблюдалось сглаживание, местами исчезновение, вогнутого бокового контура тел позвонков с его неровностью, окостенение межостистых и желтых связок, сращение дугоотростчатых суставов с окостенением и обызвествлением их капсул.

При судебно-гистологическом исследовании в препаратах костно-хрящевых блоков среди истонченных костных трабекул отмечали разрастание плотной малоклеточной фиброзной ткани с единичными тонкостенными сосудами, дегенеративно измененным коллагеновым хрящом (рис. 5).

На передней поверхности шейного отдела позвоночника в проекции С6–Th1 визуализировалась имплантированная металлическая конструкция, фиксированная к позвоночному столбу четырьмя шурупами. Выражено окостенение и обызвествление передней продольной связки позвоночника, на уровне С6–С7-позвонков металлический протез — межтеловой сетчатый эндокорректор. Обнаружены кровоизлияния под твердой и мягкой мозговыми оболочками спинного мозга на уровне кровоизлияния под твердой и мягкой мозговыми оболочками на уровне С5–Th1-позвонков, мягкие мозговые оболочки студенистые, вещество спинного мозга на уровне С7-позвонка бесструктурно, синюшного цвета с точечными и полосчатыми кровоизлияниями,

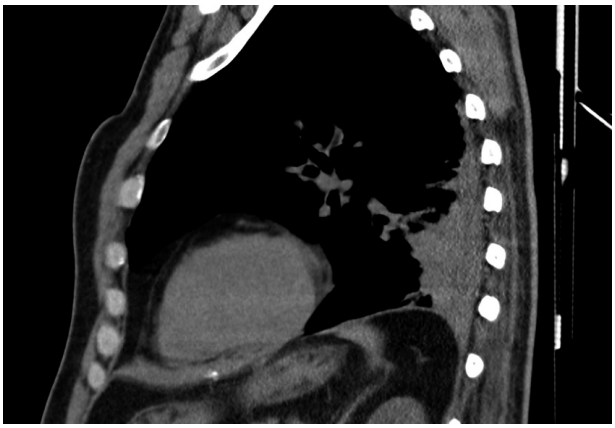
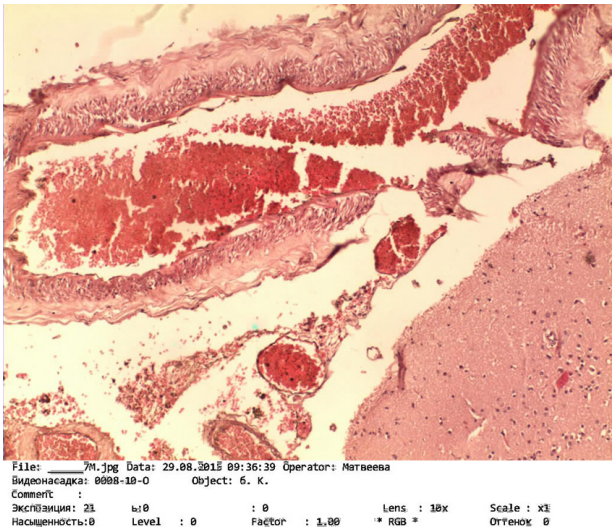


Рис. 3. КТ-скан органов грудной клетки на 2-е сутки после хирургического вмешательства

а



б

Рис. 4. Головной мозг с признаками отека:
а — макропрепарат, фото; б — микропрепарат, фото (увеличение ×10)

не снимаемыми при поглаживании ножом; на прилежащих участках спинной мозг — плотноэластической консистенции, липнущий к ножу.

При судебно-гистологическом исследовании спинного мозга были обнаружены фрагменты периферических нервов, их эндо-, пери- и эпиневрий не дифференцировались. Мелкие нервные стволики были сохранены; в крупных — нервные волокна в по-

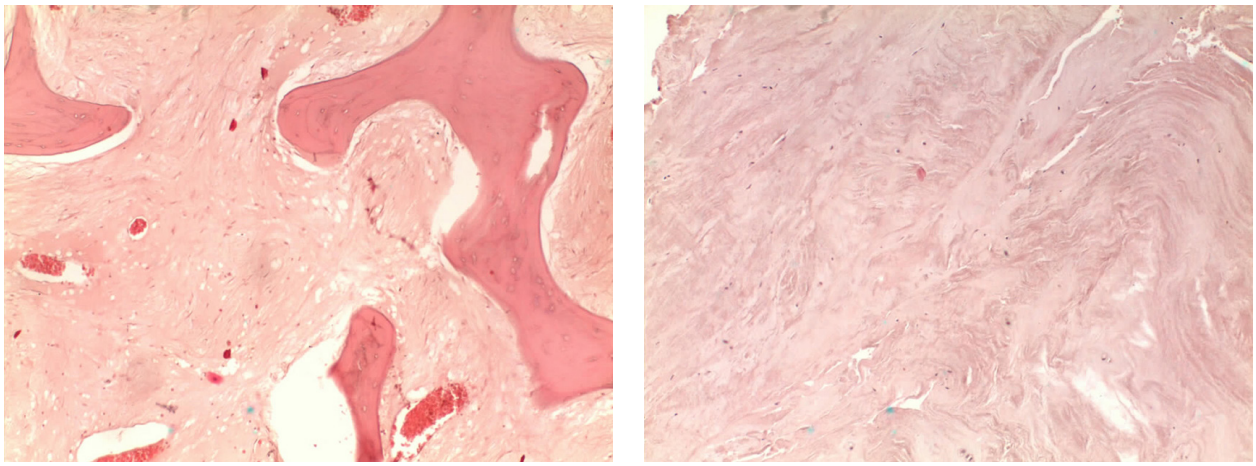


Рис. 5. Микропрепарат костно-хрящевого блока шейных позвонков. Фото (увеличение ×10)

перечном и продольном срезах присутствовали, однако местами в них обнаруживались очаги некрозов и единичные кальцинаты. Нервные волокна в основном были дегенеративно изменены, в единичных миелиновых волокнах прослеживался осевой цилиндр. Найдены также единичные регенераты, которые были подвержены обызвествлению. Во фрагментах спинномозгового узла большая часть нейронов находилась в поврежденном состоянии. Эти повреждения характеризовались исчезновением ядрышек, мелкодисперсной базофильной «пыли» в цитоплазме. Цитоплазма большинства нейронов была с интенсивным эозинофильным окрашиванием (потеря субстанции Ниссля). Выявлялся отек между нейронами и тонковолокнистой соединительнотканной оболочкой, окружающей нейроны. Фибробластические клетки этой оболочки имели признаки пролиферации. Место гибели единичных нейронов замещали пролиферирующие фибробласты.

Легочная плевра с обеих сторон была неравномерно утолщена, в области верхушек легких с обеих сторон уплотнена, с соединительнотканными тяжистыми прослойками белесовато-серого цвета, единичными спайками между листками слева. Ткань левого легкого была воздушно-тестоватой консистенции с уплотнением в области нижнего края, неравномерно серо-красного цвета на разрезе с белесоватыми прослойками. С поверхности разрезов при надавливании на края стекала темная жидкая кровь и умеренное количество серо-розовой жидкости, на поверхности разрезов выступали утолщенные стенки расширенных бронхов, местами из просветов бронхов выделялись слизисто-гнойные пробки, мутная желтовато-серая слизь (рис. 6).

Перикард цел, содержал около 20 мл желтоватой прозрачной жидкости. Эпикард гладкий, блестящий. Сердце массой 330 г, размеры 13×12×7 см, камеры сердца расширены, миокард на разрезе неравномерной тусклой красновато-коричневой окраски, дряблый. В полостях сердца и крупных сосудах жидкая кровь и кровяные свертки. Толщина левого желудочка 1,7 см, правого — 0,5 см, перегородки между ними — 1,9 см.

Таким образом, динамика танатогенеза включала в себя момент получения переломов шейного отдела позвоночника (первичное повреждение нервной ткани), появление висцеральных осложнений травматической болезни: в острый период — восходящего отека спинного мозга и каудальных отделов ствола головного мозга (вторичное повреждение нервной ткани), в ранний период — полиорганной недостаточности, в том числе легочной (центральные и пе-

Рис. 6. Макропрепарат органокомплекса трахеи, бронхов, легких и плевры. Фото

риферические механизмы) и сердечно-сосудистой (бульбарные нарушения), а также присоединение инфекционно-воспалительного процесса, что было подтверждено результатами судебно-медицинской экспертизы трупа, сведениями медицинской документации, дополнительными сведениями с учетом информации об обстоятельствах смерти. Последняя наступила на фоне анкилозирующего спондилоартрита в результате резкого изменения положения тела при самопроизвольном падении от тупой травмы шейного отдела позвоночника с переломовывихом тела C6–C7-позвонков, ушиба спинного мозга на уровне C7-позвонка, кровоизлияния под твердую и мягкую оболочки спинного мозга на уровне C5–Th1-позвонков, осложнившихся восходящим деструктивным отеком спинного мозга, отеком головного мозга, левосторонней гнойной пневмонией с ателектазом нижней доли.

Обсуждение. Анкилозирующий спондилоартрит является наиболее распространенной причиной возникновения синдрома ригидного позвоночника, когда вследствие прогресса патологического процесса происходит продолженная оссификация задних продольных связок и капсул межпозвонковых суставов, приводя к восходящему снижению подвижности позвоночного столба. Это обусловлено тем, что слегка напряженные и менее упругие хрупкие компоненты соединительной ткани получают микротравмы, и в толще капсульно-связочного аппарата возникает ядро оссификации под действием активно пролиферирующих преостеобластов (стволовые клетки адвентиции). При полисегментарном остеоартрите действие компрессии и силы, направленной на позвоночный столб под углом, соответствует длинному плечу условного биомеханического рычага, вокруг которого формируется новое движение всей осевой структуры позвоночного столба. При обычной физической активности или в условиях нагрузок формируется дополнительный рычаг натяжения, приводя к значительному усилению воздействия на структуры ограниченно растяжимой соединительной ткани, кратно умножая количество очагов микротравм. Нарушение целостности капсульно-связочных структур сопровождается присоединением костных разрастаний, которые формируют протяженные «мостики», визуализируемые в виде непрерывных четкообразных структур, минимизируя содержание костного матрикса в телах позвонков, что диагностируется клиницистами как остеопороз [10, 11].

Аналогичные патологические процессы возникают и в грудной клетке, приводя к снижению подвижности позвоночника во время акта дыхания, которое связано с ограниченным размером капсулы суставов, даже незначительное натяжение которых способствует резкому увеличению внутрисуставного давления и сближению суставных поверхностей, их последующей фиксации и повреждению гиалинового хряща, внутри которого активизируются процессы неоваскулогенеза. Последние составляют патофизиологическую основу фиброзного, а затем и костного анкилоза с формированием рестриктивной дыхательной недостаточности. Главным триггером осложненной травмы шейного отдела позвоночника, полученной на фоне анкилозирующего спондилита, оказывается прямое или опосредованное механическое воздействие на шейные позвонки различной силы, в которых возникает патологический перелом, причиной которого является нарушение кровообращения и потеря костной массы [12, 13].

Первичный очаг травмы шейного отдела позвоночника и спинного мозга запускает целый каскад патофизиологических процессов за счет высвобождения в системный кровоток альтерированных клеточных элементов, медиаторов, цитокинов и других биологически активных веществ, составляющих основу полиорганной дисфункции/недостаточности и восходящего деструктивного отека спинного мозга и каудальных отделов ствола головного мозга, развивающихся в острый и ранний периоды травматической болезни спинного мозга. Последняя сопровождается присоединением инфекционно-воспалительного процесса, усиливая «цитокиновый шторм» и замыкая порочный круг патофизиологических процессов, приводящих к летальному исходу. Преобладающие механизмы танатогенеза в условиях осложненной позвоночно-спинномозговой травмы шейного отдела позвоночника, полученной на фоне анкилозирующего спондилоартрита, — сердечный вариант, клинически проявляющийся асистолией, а морфологически — дряблостью миокарда, расширением полостей сердца, а также мозговой вариант танатогенеза, клинически проявляющийся восходящим деструктивным отеком спинного мозга, а морфологически — кровоизлияниями в ткань мозга, дислокацией его структур, выраженным отеком и набуханием вещества мозга с резким нарушением ликворооттока. Комбинацию с описанными механизмами танатогенеза наиболее часто составляет легочный вариант, клинически проявляющийся прогрессированием острой дыхательной недостаточности, инфекционно-воспалительными осложнениями со стороны трахеобронхиального дерева, морфологическими эквивалентами которых являются пневмонические очаги, диффузный двусторонний эндобронхит [14–16].

Заключение. Механизмами танатогенеза у пациентов с осложненной травмой шейного отдела позвоночника, полученной на фоне длительно существующего анкилозирующего спондилоартрита, являются преимущественно сердечный или мозговой варианты, а также их комбинация с легочным вариантом танатогенеза.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках инициативного плана НИР НИИТОН ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России «Совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики травм и заболеваний опорно-двигательной и нервной систем» (регистрационный номер АААА-А18-118060790019-0).

References (Литература)

1. Al-Lami MAJ, Emelin AL, Akhtyamov IF, et al. Historical essays on the diagnosis and treatment of ankylosing spondylitis. Practical Medicine 2019; 17 (6) (part 2): 10–6. Russian (Ал-Лами М.А. Д, Емелин А.Л., Ахтямов И.Ф. и др. Исторические очерки по диагностике и лечению болезни Бехтерева. Практическая медицина 2019; 17 (6), ч. 2: 10–6).

2. Bochkova AG, Dubinina TV, Zakirov RKh, et al. Natinal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of ankylosing spondylitis (Bekhterev's disease). Moscow: Association of Russian Rheumatologists of Russia, 2013; 21 p. Russian (Бочкова А.Г., Дубинина Т.В., Закиров Р.Х. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита (Болезнь Бехтерева). М.: Ассоциация ревматологов России, 2013; 21 с.).

3. Kulygin BB, Volodin SA, Chernysheva AI. The problem of ankylosing spondylitis now. Scientific Almanac 2018; 3–2 (41): 144–7. Russian (Кулыгин Б.Б., Володин С.А., Чернышева А.И. Проблема анкилозирующего спондилоартрита в настоящее время. Научный альманах 2018; 3–2 (41): 144–7). DOI: 10.17117/na. 2018.03.02.144.

4. Norkin IA, Chekhonatsky AA, Ninel VG, et al. Treatment of cervical spine fracture in a patient with Bekhterev's disease. Hirurgiâ pozvonočnika (Spine Surgery) 2007; (2): 23–5. Russian (Норкин И.А., Чехонацкий А.А., Нинель В.Г. и др. Лечение перелома шейного отдела позвоночника при болезни Бехтерева. Хирургия позвоночника 2007; (2): 23–5). DOI: 10.14531/ss2007.2.23–25.

5. Kolesov SV, Sazhnev ML, Kudrjakov SA, et al. Surgical treatment of cervical spine fracture in a patient with ankylosing spondylitis. Hirurgiâ pozvonočnika (Spine Surgery) 2011; (2): 8–11. Russian (Колесов С.В., Сажнев М.Л., Кудряков С.А. и др. Оперативное лечение перелома шейного отдела позвоночника у пациента с болезнью Бехтерева. Хирургия позвоночника 2011; (2): 8–11). DOI: 10.14531/ss2011.2.8–11.

6. Ardashev IP, Gatin VR, Ardasheva EI, et al. Surgical treatment of cervical spine fractures in patients with ankylosing spondylitis. Hirurgiâ pozvonočnika (Spine Surgery) 2013; (1): 8–14. Russian (Ардашев И.П., Гатин В.Р., Ардашева Е.И. и др. Хирургическое лечение переломов шейного отдела позвоночника при анкилозирующем спондилите. Хирургия позвоночника 2013; (1): 8–14). DOI: 10.14531/ss2013.1.8–14.

7. Badyaev VV, Badyaeva EE. Death from thoracic spine trauma in ankylosing spondylitis. Selected issues of forensic medical examination. 2010; (11): 57–9. Russian (Бадяев В.В., Бадяева Е.Е. Случай смерти от травмы грудного отдела позвоночника при болезни Бехтерева. Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы 2010; (11): 57–9).

8. Polulyakh MV, Gerasimenko SI, Sklyarenko ET, et al. Ankylosing spondylitis (Bekhterev's disease). Moscow: Meditsinskaya kniga, 2008; 144 p. Russian (Полулях М.В., Герасименко С.И., Скляренко Е.Т. и др. Анкилозирующий спондилит (Болезнь Бехтерева). М.: Медицинская книга, 2008; 144 с.).

9. Matsko DE. Neurosurgical pathology. Saint-Petersburg: Publishing House of Polenov Neurosurgical Institute, 2012; 408 p. Russian (Мацко Д.Е. Нейрохирургическая патология. СПб.: Изд-во РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, 2012; 408 с.).

10. Oryol AM. Concept of the pathogenesis of ankylosing spondylitis (biomechanical aspects of injury). International Neurological Journal 2012; 7 (53): 13–22. Russian (Орел А.М. Концепция патогенеза анкилозирующего спондилита (биомеханические аспекты поражения). Международный неврологический журнал 2012; 7 (53): 13–22).

11. Sherman LA, Bunak MS, Biktimirov RG. Pathological fracture of the spine in a patient with ankylosing spondylitis: difficulties of radiological diagnosis. Almanac of Clinical Medicine 2015; (43): 131–5. Russian (Шерман Л.А., Бунак М.С., Биктимиров Р.Г. Патологический перелом позвоночника у больного с анкилозирующим спондилоартритом: трудности лучевой диагностики. Альманах клинической медицины 2015; (43): 131–5). DOI: 10.18786/2072-0505-2015-43-131-135.

12. Thumbikat P, Hariharan RP, Ravichandran G, et al. Spinal cord injury in patients with ankylosing spondylitis: a 10-year review. Spine 2007; 32 (26): 2989–95. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31815cddfc.

13. Han SW, Kim SH. Ankylosing spondylitis with cervical fracture, cardiac arrest, locked-in syndrome and death. BMJ Case Reports 2012; (10): 1136. DOI: 10.1136/bcr. 01.2012.5522.

14. Gelalis ID, Lykissas MG, Dimoi AA, et al. Fatal isolated cervical spine injury in a patient with ankylosing spondylitis: a case report. Global Spine J 2015; 5 (3): 253–6. DOI: 10.1055/s-0035-1549430.

15. Wysham KD, Murray SG, Hills N, et al. Cervical spine fracture and other diagnoses associated with mortality in hospitalized ankylosing spondylitis patients. Arthritis Care Res (Hoboken) 2017; 69 (2): 271–7. DOI: 10.1002/acr. 22934.

16. Westerveld LA, Verlaan JJ, Oner FC. Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications. Eur Spine J 2009; 18 (2): 145–56. DOI: 10.1007/s00586-008-0764-0.

ФТИЗИАТРИЯ

УДК 616.24–002.5–07:577.2 Оригинальная статья

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗНЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

Т. Ю. Салина *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры фтизиатрии, доктор медицинских наук;* ***Т. И. Морозова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой фтизиатрии, профессор, доктор медицинских наук.*

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF DIFFERENT MOLECULAR GENETIC METHODS IN THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS

T. Yu. Salina *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Professor of Department of Phthisiology, DSc;* ***T. I. Morozova*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Phthisiology, Professor, DSc.*

Дата поступления — 2.03.2021 г. Дата принятия в печать — 26.05.2021 г.

Салина Т. Ю., Морозова Т. И. **Сравнительная эффективность разных молекулярно-генетических методов в диагностике туберкулеза. Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (2): 190–194.**

Цель: сравнение эффективности применения разных молекулярно-генетических методов в диагностике туберкулеза и определении лекарственной чувствительности к рифампицину (Rif). *Материал и методы.* Проведен ретроспективный анализ результатов исследования образцов мокроты, полученных от 1992 больных туберкулезом легких, находившихся на лечении в Саратовском областном клиническом противотуберкулезном диспансере в 2014–2018 гг. Применяли методы: полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (PCR Real Time), биологических микрочипов, автоматизированную технологию Xpert® MTB/RIF. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием формулы Байеса на основе таблиц взаимной сопряженности «четырехпольной таблицы» и χ^2-теста. При определении значимости различий относительных величин принимался критический уровень значимости 0,05. *Результаты.* Установлена более высокая диагностическая чувствительность методов PCR Real Time (73,9%) и биологических микрочипов (70,3%) по сравнению с методом Xpert® MTB/RIF (34,2%) (p<0,001) в этиологической диагностике туберкулеза. Чувствительность методов зависела от массивности бактериовыделения и клинической формы туберкулеза. *Заключение.* При более низкой диагностической чувствительности метода Xpert MTB/Rif в верификации диагноза туберкулеза при определении лекарственной устойчивости к Rif методом Xpert MTB/Rif обнаружены достаточно высокие операционные характеристики метода (чувствительность — 89,7%, специфичность — 89,1% и эффективность — 89,4%), сравнимые с методом биологических микрочипов (93,9, 71,8, 82,9%) (p=0,127, p<0,001, p=0,139) соответственно.

Ключевые слова: туберкулез, молекулярная генетика, методы, диагностика.

Salina TYu, Morozova TI. **Comparative effectiveness of different molecular genetic methods in the diagnosis of tuberculosis. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (2): 190–194.**

Aim is to compare the effectiveness of using different molecular genetic methods in the diagnosis of tuberculosis and the determination of drug sensitivity to rifampin (Rif). *Material and Methods*. A retrospective analysis of the results of a study of sputum samples obtained from 1992 patients with pulmonary tuberculosis treated in the Saratov Regional Clinical TB Dispensary was carried out from 2014 till 2018. The following methods were used: real-time polymerase chain reaction (PCR Real Time), biological microchips, automated Xpert® MTB/Rif technology. Statistical processing of the research results was carried out using the Bayes formula based on the tables of mutual contingency of the “four-field table” and the χ^2 test. When determining the significance of differences in relative values, a critical significance level of 0.05 was taken. *Results.* A higher diagnostic sensitivity of the Real Time PCR methods (73.9%) and biological microarrays (70.3%) was established compared to the Xpert® MTB/Rif method (34.2%) (p<0,001) in the etiological diagnosis of tuberculosis. The sensitivity of the methods depended on the massiveness of bacterial excretion and clinical form of tuberculosis. *Conclusion:* In accordance to lower diagnostic sensitivity of the Xpert MTB/Rif method in verifying the diagnosis of tuberculosis in determination of drug resistance to Rif using the Xpert MTB/Rif method, rather high operational characteristics were found out (sensitivity — 89.7%, specificity — 89.1% and efficiency — 89.4%) comparable with the method of biological microarrays (93.9%, 71.8%, 82.9%) (p=0.127, p<0.001, p=0.139) respectively.

Keywords: tuberculosis, molecular genetics, methods, diagnosis.

Введение. Туберкулез (ТБ) в настоящее время остается одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний как в России, так и в мире. Он является острейшей проблемой здравоохранения, имеющей значительные экономические и социальные последствия [1–3]. В современной фтизиатрии большая роль отводится этиологической диагностике ТБ, что означает выявление возбудителя ТБ и определение его характеристик (спектра лекарственной чувствительности, видовой принадлежности) [3–6]. Эти данные очень важны для установления диагноза, своевременного начала химиотерапии, выбора правильного режима лечения и осуществления контроля за проводимой терапией, а также выполнения профилактических мероприятий в очагах туберкулезной инфекции [4, 6]. Золотым стандартом микробиологической диагностики ТБ по-прежнему остаются традиционные методы посева на твердые и жидкие питательные среды [6, 7]. Однако метод посева биологического материала на твердые питательные среды отличается долговременностью получения результатов (2–3 мес.) и максимально позволяет обнаружить микобактерии только в 60% случаев. В последние годы произошли значительные изменения в методической базе клинических лабораторных исследований для выявления и характеристики возбудителя ТБ [8]. Разработаны новые молекулярно-генетические методы (МГМ) этиологической диагностики ТБ и определения лекарственной чувствительности возбудителя, которые существенно повысили ее эффективность и уменьшили время получения результатов [4, 9–11]. МГМ в настоящее время приобретают особую значимость в связи с повсеместным (в России и мире) распространением ТБ со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя [1] и являются незаменимыми для быстрого определения лекарственной устойчивости (ЛУ) и выбора оптимального режима химиотерапии. В России разработаны и разрешены к применению различные виды МГМ (полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (PCR Real Time), ДНК-стриповая технология, метод биологических микрочипов, картриджная технология Xpert® MTB/Rif и др.), отличающиеся разной информативностью, чувствительностью и специфичностью анализа. Нам представляется целесообразным изучить в сравнительном аспекте эффективность применения разных молекулярно-генетических методов в практике фтизиатрии.

Цель — провести сравнительный анализ эффективности использования разных МГМ, а именно PCR Real Time, биологических микрочипов и метода Xpert® MTB/RIF в диагностике ТБ и определении лекарственной чувствительности к рифампицину (Rif) за многолетний период наблюдения.

Материал и методы. Дизайн исследования — открытое нерандомизированное, диагностическое. Проведен ретроспективный анализ результатов исследования мокроты, выполненный разными МГМ (PCR Real Time, биологические микрочипы, Xpert® MTB/RIF) 1992 больных впервые выявленным ТБ легких, находившихся на стационарном лечении в Саратовском областном клиническом противотуберкулезном диспансере в 2014–2018 гг. Результаты исследований получены путем выкипировки данных методом случайной выборки из медицинской документации (истории болезни стационарного больного (форма №003/у), медицинская карта амбулаторного больного ТБ (форма №081/у)). В зависимости от использованного МГМ больные распределены на три группы, которые были сопоставимы по клиническим формам ТБ, распространенности процесса и бактериовыделению. Группу 1 составили 134 пациента, у которых для подтверждения диагноза ТБ выполнялось исследование мокроты методом PCR Real Time. PCR Real Time — это современная и высокотехнологическая методика, в которой детекция продуктов ПЦР происходит непосредственно во время амплификации [10]. Исследования выполнялись с использование ДНК-амплификатора с оптическим блоком для проведения ПЦР в режиме реального времени (iCycler iQ, «Био-Рад лаборатории», США) и набора реагентов фирмы «ДНК-технологии», Россия. В группу 2 включены 1417 пациентов, у которых в комплексной диагностике ТБ применялся метод Xpert® MTB/RIF. Xpert® MTB/RIF — это автоматизированная система ПЦР-диагностики картриджного типа для обнаружения ДНК *M. tuberculosis complex* и быстрого определения ЛУ к рифампицину (Rif) с полностью интегрированной обработкой образцов. Исследования проводились с применением прибора GeneXpert® и одноразовых картриджей («Cepheid», США). Группу 3 составил 441 пациент, у которых для подтверждения диагноза ТБ и определения ЛУ использовался метод биологических микрочипов (биочип). Метод микрочипов включает двухэтапную мультиплексную ПЦР участков генов, гибридизацию и регистрацию продуктов реакции на биочипе, позволяет выявлять ДНК *M. tuberculosis complex* и определять ЛУ микобактерий к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам. Исследования проводились с применением аппаратно-программного комплекса «Чип-детектор-01» и тест-системы «ТВ-Биочип», ООО «Биочип-ИМБ», Россия. Во всех трех группах оценивалась в сравнительном аспекте диагностическая чувствительность методов PCR Real Time, Xpert® MTB/RIF и метода биологических микрочипов в зависимости от клинической формы туберкулезного процесса и наличия или отсутствия у пациентов бактериовыделения. Дополнительно у 294 больных, выделенных из общего числа обследованных, проводилось изучение эффективности определения лекарственной чувствительности микобактерий к рифампицину (Rif). Изучалась диагностическая чувствительность (ДЧ), специфичность (ДС) и эффективность (ДЭ) метода Xpert® MTB/RIF (150 больных) и метода биологических микрочипов (144 человека) по сравнению с методом абсолютных концентраций при посеве на твердые питательные среды.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерных программ Microsoft® Excel для Windows XP® и Statistica 6.0. Для оценки диагностической эффективности методов использовали формулу Байеса на основе таблиц взаимной сопряженности «четырехпольной таблицы». Для сравнения значимости различий в двух группах использовали χ^2-тест. При определении значимости различий относительных величин принимался критический уровень значимости, равный 0,05.

Результаты. При сравнении результатов исследований методов PCR Real Time, Xpert MTB/Rif и биологических микрочипов наибольшее число ДНК *M. tuberculosis* было обнаружено в группе 1 у 99

Ответственный автор — Салина Татьяна Юрьевна
Тел.: +7 (917) 2096851
E-mail: SalinaTU@rambler.ru

Таблица 1

Сравнительная результативность разных молекулярно-генетических методов этиологической диагностики туберкулеза

Больные туберкулезом легких	ДНК *M. tuberculosis* обнаружена/общее число обследованных, абс. (%)			*p*
	PCR Real Time группа 1	Xpert MTB/Rif группа 2	Биочип группа 3	
МБТ (+)	56/64 (87,5)	258/566 (45,6)	203/256 (79,3)	p_{1-2}<0,001 p_{1-3}=0,103 p_{2-3}<0,001
МБТ (–)	43/70 (61,4)	226/851 (26,6)	107/185 (57,8)	p_{1-2}<0,001 p_{1-3}=0,563 p_{2-3}<0,001
Всего	99/134 (73,9)	484/1417 (34,2)	310/441 (70,3)	p_{1-2}<0,001 p_{1-3}=0,504 p_{2-3}<0,001

Примечание: МБТ (+) — пациенты, у которых в мокроте были обнаружены микобактерии ТБ любым микробиологическим методом. МБТ (–) — пациенты, в мокроте которых не было обнаружено микобактерий ТБ ни одним из микробиологических методов.

Таблица 2

Сравнительная эффективность использования разных молекулярно-генетических методов диагностики туберкулеза в зависимости от клинической формы туберкулеза

Клинические формы туберкулеза легких	ДНК *M. tuberculosis* обнаружена/общее число обследованных, абс. (%)			*p*
	PCR Real Time группа 1	Xpert MTB/Rif группа 2	Биочип группа 3	
Инфильтративный	32/50 (64)	311/890 (35)	223/323 (69,1)	p_{1-2}<0,001 p_{1-3}=0,479 p_{2-3}<0,001
Диссеминированный	36/40 (90)	83/173 (48)	35/47 (74,5)	p_{1-2}<0,001 p_{1-3}=0,074 p_{2-3}=0,0012
Туберкулемы	19/27 (70,4)	20/99 (20)	23/31 (74,2)	p_{1-2}<0,001 p_{1-3}=0,799 p_{2-3}<0,001
Другие (очаговый, кавернозный и фиброзно-кавернозный, плеврит, цирротический туберкулез)	12/17 (70,6)	70/255 (27,5)	29/40 (72,5)	p_{1-2}<0,001 p_{1-3}=0,878 p_{2-3}<0,001
Всего	99/134 (73,9)	484/1417 (34,2)	310/441 (70,3)	p_{1-2}<0,001 p_{1-3}=0,372 p_{2-3}<0,001

из 134 пациентов с ТБ легких. ДЧ метода PCR Real Time составила 73,9%, что было достоверно больше по сравнению с методом Xpert MTB/Rif (группа 2) — 484 положительных результата из 1417 обследованных соответственно, ДЧ — 34,2%, p_{1-2}<0,0001.

В группе 3 (метод биочип) обнаружено 310 положительных результатов у 441 больного ТБ легких, ДЧ метода составила — 70,3%, что соответствовало уровню чувствительности PCR Real Time — 73,9%. Данные представлены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, ДЧ методов зависела от массивности бактериальной популяции у пациентов. Доминирующее число положительных результатов всеми методами было получено у больных с бактериовыделением (МБТ (+)): группа 1–87,5%, группа 2–45,6%, группа 3–79,3%. Наиболее высокой чувствительностью как у пациентов с бактериовыделением, так и у небациллярных пациентов (МБТ (–)) обладали методы PCR Real Time — 87,5 и 61,4%, соответственно, и метод биологических микрочипов — 79,3 и 57,8%, что было достоверно больше по сопоставлению с методом Xpert MTB/Rif 45,6 и 26,6% (табл. 1).

Дополнительно нами проведено сравнительное изучение эффективности использования этих методов в зависимости от клинической формы ТБ легких (табл. 2).

В группе 1 самая высокая ДЧ метода наблюдалась у больных диссеминированным ТБ легких — 90%, и при разных клинических формах она колебалась от 64 до 71%. В группе 2 самая высокая ДЧ также регистрировалась у больных диссеминированным ТБ легких, но в целом была значительно ниже по сравнению с группой 1, интервал колебаний при всех формах туберкулеза составлял 27,5–48%. В третьей группе существенных различий в ДЧ метода в зависимости от клинической формы туберкулеза не установлено, интервал колебаний — 69,1–74,5%. В целом при всех клинических формах туберкулеза ДЧ методов в группах 1 и 3 была достоверно выше, чем в группе 2 (табл. 2).

В дальнейшем мы провели изучение эффективности определения ЛУ МБТ к Rif методом Xpert® MTB/RIF (150 больных) и методом биологических микрочипов (144 человека) по сопоставлению с методом абсолютных концентраций при посеве на твердые питательные среды. Данные представлены в табл. 3 и 4.

Таблица 3

Сравнительные результаты определения лекарственной устойчивости к рифампицину (Rif) методом Xpert MTB/Rif и методом абсолютных концентрации при посеве на твердые питательные среды

Наименование метода исследования				Чувствительность Xpert MTB/Rif (%)	Специфичность Xpert MTB/Rif (%)
посев на твердые питательные среды	*n*	Xpert MTB/Rif			
		устойчивые к Rif (абс.)	чувствительные к Rif (абс.)		
Устойчивые к Rif (абс.)	58	52	6	89,7	89,1
Чувствительные к Rif (абс.)	92	10	82		
Всего	150	62	88		

Таблица 4

Сравнительные результаты определения лекарственной устойчивости к рифампицину (Rif) методом биологических микрочипов и методом абсолютных концентрации при посеве на твердые питательные среды

Наименование метода исследования				Чувствительность метода биологических микрочипов (%)	Специфичность метода биологических микрочипов (%)
посев на твердые питательные среды	*n*	метод биологических микрочипов			
		устойчивые к Rif (абс.)	чувствительные к Rif (абс.)		
Устойчивые к Rif (абс.)	66	62	4	93,9	71,8
Чувствительные к Rif (абс.)	78	22	56		
Всего	144	84	60		

ЛУ МБТ к Rif в исследуемой выборке (*n*=150) методом Xpert MTB/Rif была обнаружена у 52 больных туберкулезом (34,7%), а методом посева на твердые питательные среды у 58 пациентов этой же группы, то есть ДЧ метода Xpert MTB/Rif по определению ЛУ к Rif составила 89,7%. Под ДЧ в аспекте определения ЛУ МБТ мы понимаем процент верно идентифицированных ЛУ штаммов МБТ, а под ДС — процент верно идентифицированных лекарственно-чувствительных штаммов МБТ, где эталоном являются культуральные методы исследования (посев на твердые питательные среды). При посеве на твердые питательные среды рост культуры МБТ чувствительный к Rif был получен в 92 (61,3%) случаях, в то же время у этих же пациентов МБТ, чувствительные к Rif, методом Xpert MTB/Rif были обнаружены у 82 человек (54,7%), совпадение результатов по чувствительности к Rif была определена только у 82 человек, и в 10 случаях результаты исследования не совпали, таким образом, ДС метода Xpert MTB/Rif составила 89,1%, а ДЭ метода Xpert MTB/Rif — 89,4%.

Результаты сравнительного анализа определения ЛУ МБТ к Rif методом биологических микрочипов и посева на твердые питательные среды представлены в табл. 4. Из 144 обследованных пациентов ЛУ к Rif методом биологических микрочипов была обнаружена у 62 человек (43,1%) а методом посева — у 66 (45,8%), то есть ДЧ метода биочипов составила 93,9%. Лекарственная чувствительность МБТ к Rif методом посева обнаружена у 78 больных (54,2%), а методом биочипов — у 56 (38,9%), таким образом, у 22 больных методом биочип-технологий были обнаружены мутации в гене гене *Rpo B*, кодирующие ЛУ к Rif, но не подтвержденные культуральными исследованиями, ДС метода биочипов составила 71,8%, а ДЭ — 82,9%.

Обсуждение. В настоящее время в микробиологической диагностике ТБ наступает молекулярно-генетический период, который имеет серьезные перспективы для решения проблем ускоренного выявления МБТ и определения ЛУ [4]. На рынке продукции имеется большое количество разных видов молекулярно-генетических методов, тест-систем, обладающих неодинаковыми операционными характеристиками, имеющими свои преимущества и недостатки. Врачи практического здравоохранения испытывают значительные трудности при выборе правильного метода исследования и трактовке полученных результатов. Проведенные нами исследования позволили выявить особенности разных молекулярно-генетических исследований и определить более целенаправленные показания по их применению. Так, полученные нами данные о наиболее высокой чувствительности метода PCR Real Time в подтверждении диагноза туберкулеза — 73,9% — аналогичны результатам наших более ранних исследований [12], в которых ДЧ этого метода составляла 77,4%. Одним из высокочувствительных методов также является метод биологических микрочипов: по нашим данным, метод не уступает PCR Real Time, и ДЧ его сопоставима и составляет 70,3%. Метод Xpert MTB/Rif обладает недостаточной чувствительностью при обследовании больных с целью этиологической диагностики ТБ, его ДЧ, по нашим подсчетам, — 34,2%, поэтому мы считаем, что Xpert MTB/Rif может использоваться только как скрининговый тест с последующим применением (в случае отрицательного результата при соответствующей ТБ клинической картине) более информативных молекулярно-генетических методов. Однако следует отметить, что при низкой ДЧ для подтверждения диагноза туберкулеза Xpert MTB/Rif при определении ЛУ МБТ к Rif не уступает методу биологических микрочипов, и его ДЧ составляет 89,7%, у метода биологических микрочипов — 93%. ДС при определении ЛУ к Rif у метода Xpert MTB/Rif — 89,1%, у метода биочи-

пов — 71,8%. Оба метода отличаются от культуральных исследований более высоким процентом обнаружения ЛУ к Rif, не подтвержденной методом посева на твердых питательных средах. На наш взгляд, это является закономерным и объяснимым, поскольку молекулярно-генетические методы направлены на выявление мутаций в гене *Rpo B* МБТ, кодирующих ЛУ к Rif. Появление генетических мутаций является фактором, предшествующим формированию ЛУ, выявляемой посевом на твердых средах, и у данных пациентов в дальнейшем следует ожидать нарастание числа генных мутаций, которое в ближайшее время приведет к формированию ЛУ к Rif. Мы полагаем, что этим объясняется и более низкая специфичность метода биологических микрочипов — 71,8 против 89,1% у метода Xpert MTB/Rif, так как метод биочипов выявляет 29 типов мутаций в гене *Rpo B* [4], в то время как метод Xpert MTB/Rif — только пять наиболее часто встречающихся видов мутаций этого гена.

Выводы:

1. При сравнительном анализе методов PCR Real Time, Xpert MTB/Rif и биологических микрочипов установлено, что метод PCR Real Time и метод биологических микрочипов выявляют ДНК МБТ у больных ТБ достоверно чаще (73,9 и 70,3% соответственно) по сравнению с методом Xpert MTB/Rif (34,2%).
2. Более высокая чувствительность методов PCR Real Time и биологических микрочипов по сравнению с методом Xpert MTB/Rif наблюдается не только при обследовании пациентов с бактериовыделением (87,5 и 79,3 против 45,6%, соответственно), но и у олигобациллярных пациентов (61,4 и 57,8 против 26,6% соответственно), у которых подтверждение диагноза ТБ традиционными микробиологическими методами оказывается невозможным.
3. Диагностическая чувствительность МГМ зависит от клинической формы ТБ и колеблется от 64 до 90% у метода PCR Real Time, от 20 до 48% — у метода Xpert MTB/Rif и от 69,1 до 74,5% — у метода биологических микрочипов.
4. При более низкой диагностической чувствительности метода Xpert MTB/Rif в этиологической верификации диагноза ТБ при определении ЛУ к Rif метод Xpert MTB/Rif обладает достаточно высокими операционными характеристиками (ДЧ — 89,7%, ДС — 89,1%, ДЭ — 89,4%), сравнимыми с методом биочипов (ДЧ — 93,9%, ДС — 71,8%, ДЭ — 82,9%).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

References (Литература)

1. Vasilyeva IA, Belilovsky EM, Borisov SE, Sterlicov SA. WHO Global tuberculosis reports: Complilation and interpretation. Tuberculosis and Lung Diseases 2017; 95 (5): 7–16. Russian (Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Глобальные отчеты ВОЗ по туберкулезу: формирование и интерпретация. Туберкулез и болезни легких 2017; 95 (5): 7–15).
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. http://www.apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js23553en/(28.01.2020).
3. Moskalev AV, Sboychakov VB, Apchel AV, Cygan VN. The modern characteristic of biology and diagnostics prospect *M. tuberculosis*. Vestnik Rossiiskoi Voenno-medicinskoi akademii 2018; 64 (4): 214–22. Russian (Москалев А.В., Сбойчаков В.Б., Апчел А.В., Цыган В.Н. Современная характеристика биологии и перспективы диагностики штаммов *M. tuberculosis*. Вестник Российской военно-медицинской академии 2018; 64 (4): 214–22).
4. Nosova EYu, Krasnova MA, Galkina KYu, et al. Molecular genetic studies in Phthisiology. Tuberculosis and Lung Diseases 2011; (6): 28–32. Russian (Носова Е.Ю., Краснова М.А., Галкина К.Ю. и др. Молекулярно-генетические исследования во фтизиатрии. Туберкулез и болезни легких 2011; (6): 28–32).
5. Prilutsky AS, Rogovaya YuD. Methods for the specific diagnosis of tuberculosis: a modern view of the problem. Science and innovation in medicine 2017; 2 (6): 44–51. Russian (Прилуцкий А.С., Роговая Ю.Д. Методы специфической диагностики туберкулеза: современный взгляд на проблему. Наука и инновации в медицине 2017; 2 (6): 44–51).
6. Shulgina MV, Narvskaya OV, Mokrousov IV, Vasilieva IA. Pathogenic and opportunistic mycobacteria. Moscow: NEW TERRA, 2018; 104 p. Russian (Шульгина М.В., Нарвская О.В., Мокроусов И.В., Васильева И.А. Патогенные и условно-патогенные микобактерии. М.: НЬЮ-ТЕРРА, 2018; 104 с.).
7. Lagier J-C, Edouard S, Pagnier I, et al. Current and past strategies for bacterial culture in clinical microbiology. Clin Microbiol Rev 2015; 28 (1): 208–36.
8. Federal clinical guidelines for the organization and conduct of microbiological and molecular genetic diagnostics of tuberculosis. M., 2015; 35 p. Russian (Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. М., 2015; 35 с.).
9. Vakhrusheva DV, Eremeeva NI, Umpeleva TV, Belousova KV. Experience of using TB-Test technology (Biochip-IMB, Russia) within the diagnostic procedure Tuberculosis and Lung Diseases 2017; 95 (10): 29–35. Russian (Вахрушева Д.В., Еремеева Н.И., Умпелева Т.В., Белоусова К.В. Опыт применения технологии «ТБ-ТЕСТ» («Биочип-ИМБ», Россия) в диагностическом алгоритме. Туберкулез и болезни легких 2017; 95 (10): 29–35).
10. Kolupaev VE. Advantages of the Real-time PCR method in infectious diagnostics. Laboratory 2003; (4): 18–20. Russian (Колупаев В.Е. Преимущества метода ПЦР в реальном времени (Real Time PCR) в инфекционной диагностике. Лаборатория 2003; (4): 18–20).
11. Kushnir NP, Lozhkin VS, Kovalevich NL, Kolomeets AN. Comparative analysis of the results of molecular genetic tests and culture fordrug susceptibility testing of mycobacteria tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases 2019; 97 (11): 65–6. Russian (Кушнир Н.П., Ложкин В.С., Ковалевич Н.Л., Коломеец А.Н. Сравнительный анализ результатов молекулярно-генетических и культуральных методов в определении лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза. Туберкулез и болезни легких 2019; 97 (11): 65–6).
12. Salina TYu, Morozova TI. Real-time polymerase chain reaction in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Problems of Tuberculosis 2008; (6): 12–4. Russian (Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени в диагностике туберкулеза легких. Проблемы туберкулеза 2008; (6): 12–4).

ХИРУРГИЯ

УДК 616.5–001.1:616–089.844:577.1 Клинический случай

ЛЕЧЕНИЕ КРИТИЧЕСКОГО ОЖОГА С ПРИМЕНЕНИЕМ ФИБРОБЛАСТОВ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

С.Б. Богданов *— ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» минздрава Краснодарского края, заведующий ожоговым отделением; ФГБОУ ВО «Кубанский ГМУ» Минздрава России, профессор кафедры ортопедии, травматологии и военно-полевой хирургии, доктор медицинских наук;* ***А.В. Поляков*** *— ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» минздрава Краснодарского края, врач-хирург ожогового отделения; ФГБОУ ВО «Кубанский ГМУ» Минздрава России, доцент кафедры общей хирургии, доцент, кандидат медицинских наук;* ***В.А. Порханов*** *— ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» минздрава Краснодарского края, главный врач; ФГБОУ ВО «Кубанский ГМУ» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук;* ***И.В. Гилевич*** *— ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» минздрава Краснодарского края, заведующая лабораторией разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний; ФГБОУ ВО «Кубанский ГМУ» Минздрава России, ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, кандидат медицинских наук;* ***Ю.А. Богданова*** *— ФГБОУ ВО «Кубанский ГМУ» Минздрава России, доцент кафедры патологической физиологии, кандидат медицинских наук;* ***А.В. Каракулев*** *— ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» минздрава Краснодарского края, врач — ортопед-травматолог ожогового отделения;* ***К.И. Мелконян*** *— ФГБОУ ВО «Кубанский ГМУ» Минздрава России, заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии, кандидат медицинских наук;* ***А.С. Сотниченко*** *— ФГБОУ ВО «Кубанский ГМУ» Минздрава России, ассистент кафедры патологической анатомии, кандидат медицинских наук.*

TREATMENT OF CRITICAL BURN WITH THE USE OF FIBROBLASTS (A CLINICAL CASE)

S.B. Bogdanov *— Scientific Research Institute — S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Head of Burn Department; Kuban State Medical University, Professor of Department of Orthopedics, Traumatology and Military Field Surgery, DSc;* ***A.V. Polyakov*** *— Scientific Research Institute — S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Burn Department; Kuban State Medical University, Associate Professor of Department of General Surgery, Docent, PhD;* ***V.A. Porkhanov*** *— Head Doctor of Scientific Research Institute — S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1; Kuban State Medical University, Academician of RAS, Chief of Department of Oncology with Course of Thoracic Surgery of Raising Skills Faculty, Professor, DSc;* ***I.V. Gilevich*** *— Scientific Research Institute — S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Head of Laboratory for Development and Study of New Treatment Technologies; Kuban State Medical University, Assistant of Department of Oncology with Course of Thoracic Surgery of Raising Skills Faculty, PhD;* ***Yu.A. Bogdanova*** *— Kuban State Medical University, Associate Professor of Department of Pathological Physiology, PhD;* ***A.V. Karakulev*** *— Scientific Research Institute — S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Burn Department;* ***K.I. Melkonyan*** *— Kuban State Medical University, Head of Central Research Laboratory, Associate Professor of Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, PhD;* ***A.S. Sotnichenko*** *— Kuban State Medical University, Assistent of Department of Pathological Anatomy, PhD.*

Дата поступления — 26.11.2020 г. Дата принятия в печать — 26.05.2021 г.

Богданов С.Б., Поляков А.В., Порханов В.А., Гилевич И.В., Богданова Ю.А., Каракулев А.В., Мелконян К.И., Сотниченко А.С. **Лечение критического ожога с применением фибробластов (клинический случай). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (2): 195–199.**

Лечение пострадавших с распространенными глубокими ожогами представляет серьезную проблему современной медицины. В первую очередь это связано с высоким уровнем летальности у таких больных от осложнений ожоговой болезни, развивающихся в связи с наличием обширных раневых поверхностей. В данной статье представлен случай успешного лечения подростка с ожогом пламенем на площади 65% поверхности тела II–III степеней. На примере клинического наблюдения продемонстрирована возможность использования активной хирургической тактики лечения и клеточных культур аутологичных фибробластов в лечении пациента с критической площадью ожогового поражения, что позволило успешно восстановить утраченный кожный покров в условиях дефицита донорских ресурсов, купировать осложнения ожоговой болезни, а также активизировать больного.

Ключевые слова: ожог, хирургическое лечение, клеточные технологии.

Bogdanov SB, Polyakov AV, Porkhanov VA, Gilevich IV, Bogdanova YuA, Karakulev AV, Melkonyan KI, Sotnichenko AS. **Treatment of critical burn with the use of fibroblasts (a clinical case). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (2): 195–199.**

Treatment of victims with widespread deep burns is a serious problem in modern medicine. First of all, this is due to the high mortality rate in such patients from complications of burn disease, which develop due to the presence of extensive wound surfaces. This article demonstrates a case of successful treatment of a teenager with a flame burn on an area of 65% of the body surface of 2–3 degrees. On the example of clinical observation, the possibility of using active surgical tactics of treatment and cell cultures of autologous fibroblasts in the treatment of a patient with a critical area of burn lesions was demonstrated, which made it possible to successfully restore the lost skin in conditions of a shortage of donor resources, stop the complications of burn disease, and also activate the patient.

Keywords: burn, surgical treatment, cell technologies.

Введение. Тяжелообожженные пациенты нуждаются в активной специализированной комбустиологической помощи [1]. Комбустиология является одной из самых дорогостоящих областей здравоохранения. Затратной ее делают длительное пребывание в больнице, неоднократные оперативные вмешательства, дорогое оборудование и его эксплуатация [2]. Прогноз при ожогах зависит от многих факторов, среди которых наибольшее значение имеют общее состояние пострадавшего до травмы, локализация и площадь ожога, развитие осложнений, полнота необходимого объема и интенсивности лечебных мероприятий [3]. Летальность у пациентов с обширными ожогами остается высокой, а площадь ожоговой поверхности более 40% является фактором риска смерти [4, 5]. Раневая инфекция при ожоговой травме у детей остается актуальной проблемой современной комбустиологии [6]. Основной причиной смерти пациентов в стадии септикотоксемии является ожоговый сепсис и вызванная им полиорганная недостаточность. Развитие сепсиса у этих больных связано с обширностью глубокого ожога, дефицитом донорских ресурсов кожи для аутопластики, а также их контаминацией внутрибольничными штаммами патогенных микроорганизмов, высокорезистентных к применяемым антибиотикам [7]. У детей с площадью ожогового поражения более 50% достоверно возрастает риск развития инвазивного кандидоза [8]. Сроки доставки ребенка с тяжелой ожоговой травмой в специализированный стационар и активность хирургической тактики имеют существенное значение для показателя выживаемости [9].

Тяжелая ожоговая рана характеризуется разрушением структур кожи и, что более важно, потерей популяций клеток-предшественников, необходимых для регенерации и восстановления кожных слоев, и как итог — нарушением функций кожи. До сих пор аутопластика кожным трансплантатом, взятым из здоровых донорских участков, остается стандартным методом закрытия ожоговой раны в качестве постоянного покрытия [10–13]. При этом большая площадь ожоговой поверхности может привести к ограничению донорских участков для взятия кожных трансплантатов. Для временного покрытия ожоговой раны после некрэктомии используют различные альтернативные покрытия, включая аллогенную кожу (которая, к сожалению, в России не разрешена), ксеногенные и синтетические материалы [14–16]. Указанные методы не являются постоянными покрытиями и никогда не смогут заменить кожный аутотрансплантат, доставляющий основные аутологичные клетки-предшественники, которые будут способствовать восстановлению кожного покрова.

Для ускорения процесса заживления ран и формирования грануляционной ткани используют трансплантацию различных клеточных культур на ожоговые поверхности. В последние десятилетия клеточная терапия стала рассматриваться как дополнительный метод, используемый в сочетании со стандартными методами закрытия кожи, для стимуляции заживления ожоговых ран и восстановления структуры и функций кожи [17, 18]. Однако трудности культивирования кератиноцитов, нестойкость получаемой культуры ограничивают использование этих клеток.

Ответственный автор — Поляков Андрей Владимирович
Тел.: +7 (906) 4365403; +7 (8612) 153523
E-mail: 350000@mail.ru

Внимание исследователей и клиницистов было обращено на получение культуры фибробластов и возможности их применения, что рассматривается как наиболее перспективное направление [17, 19, 20].

Описание клинического наблюдения. В настоящее время на базе ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского» минздрава Краснодарского края проводится клиническое исследование по протоколу клеточной терапии ожоговых пациентов аутологичными фибробластами, одобренное локальным этическим комитетом. Официальный опекун пациента дала добровольное информированное согласие на публикацию клинического случая и данных из истории болезни в открытой печати. Лечение проводилось с учетом требований Хельсинской декларации 1975 г. и ее пересмотра в 2013 г.

В ожоговое отделение 1 ноября 2019 г. поступил подросток 14 лет с ожогом пламенем туловища, ягодиц, промежности, верхних и нижних конечностей на площади 65% поверхности тела II–III степеней по МКБ-10 (60% поверхности тела — ожоги IV степени по классификации Вишневского). Травму получил в быту 31 октября 2019 г. при неосторожном обращении с бензином. Был госпитализирован в ЦРБ по месту жительства, в дальнейшем по линии санитарной авиации доставлен в НИИ-ККБ №1. Госпитализирован в реанимационное отделение для проведения интенсивной терапии ожоговой болезни.

Учитывая тяжесть состояния пациента, ожог тяжелой степени, требовалось проведение искусственной вентиляции легких. Было принято решение о включении пациента в протокол клинического исследования по клеточной терапии ожоговых пациентов.

При поступлении ожоговые раны представлены в основном формирующимся плотным сухим струпом темно-коричневого и черного цвета, что потребовало выполнения некротомических разрезов. В дальнейшем в три этапа было произведено хирургическое удаление некроза (по 15% за каждую операцию), скелетное подвешивание нижних конечностей (рис. 1, 2).

Для проведения аутодермопластики с клеточной терапией был выполнен лабораторный этап, который включал в себя получение культуры аутологичных дермальных фибробластов с последующим их тестированием. Выделение культуры фибробластов проводили ферментативным методом после механической обработки образца дермы, забранного со здорового участка кожи пациента. Через 32 дня лабораторного процессинга была получена культура аутологичных фибробластов. Для проведения контроля качества культуры клеток были выполнены исследования: подсчет количества клеток, морфологический анализ, бактериологический контроль, кариотипирование, иммунофенотипирование. В день операции суспензия культуры аутофибробластов в физиологическом растворе 0,9%-го NaCl была подготовлена и транспортирована в операционную для проведения аутопластики.

Течение ожоговой болезни осложнилось развитием ожогового сепсиса, двусторонней деструктивной пневмонии септического генеза, кандидоинфекции, генерализованного кандидоза (кандидемии). В дальнейшем у пациента развились токсико-дисметаболическая кардиопатия, энцефалопатия, церебрастенический синдром, псевдомембранозный колит, острый сфеноидит и фронтит, синдром полиорганной недостаточности (дыхательная, интестинальная, вторич-

Рис. 1. Гранулирующие раны туловища и конечностей после некрэктомии

Рис. 3. Кожные трансплантаты на гранулирующих ранах правого бедра и аппликация аутологичных фибробластов

Рис. 2. Металлоконструкции для скелетного подвешивания, установленные на нижних конечностях

Рис. 4. Раневые покрытия, уложенные на кожные трансплантаты после нанесения культуры аутологичных фибробластов

ная иммунная, надпочечниковая), гипохромная анемия средней степени тяжести смешанного генеза. Несмотря на развившиеся осложнения на фоне проводимой интенсивной терапии, больному регулярно проводились хирургические обработки ран, направленные на удаление оставшихся некротических тканей и подготовку раневых поверхностей к отсроченной аутодермопластике. По мере очищения ран и созревания грануляционной ткани пациенту выполняли отсроченные аутодермопластики с высоким индексом перфорации кожных трансплантатов (1:4 и 1:6), использованием клеточных культур аутофибробластов (рис. 3), закрытием прооперированных ран раневыми покрытиями (рис. 4).

Аутофибробласты также наносили на раневые поверхности после взятия кожных аутотрансплантатов для ускорения эпителизации и возможности повторного забора донорской кожи с тех же участков. Полный спектр произведенных оперативных вмешательств представлен в таблице.

Всего пострадавшему было выполнено 37 оперативных вмешательств. В результате проведенного хирургического лечения был субтотально восстановлен кожный покров. Площадь остаточных мелких мозаичных ран, не требующих оперативного лечения и эпителизирующихся спонтанно, составляет менее 2%. Пациент вертикализирован и активизирован

Список произведенных пациенту оперативных вмешательств

N п/п	Дата операции	Название операции
1	01.11.19	Некротомии
2	05.11.19	Фасциальная некрэктомия 15% правой нижней конечности. Скелетное подвешивание правой нижней конечности
3	08.11.19	Фасциальная некрэктомия 15% левой нижней конечности. Скелетное подвешивание левой нижней конечности. Трахеостомия
4	11.11.19	Фасциальная некрэктомия 15% туловища
5	28.11.19	Тангенциальное иссечение гранулирующих ран 30%, отсроченная аутодермопластика 30% с использованием клеточных культур аутофибробластов
6	10.12.19	Тангенциальное иссечение гранулирующих ран 7%, отсроченная аутодермопластика 7% с использованием клеточных культур аутофибробластов
7	17.12.19	Тангенциальное иссечение гранулирующих ран 8%, отсроченная аутодермопластика 8%
8	26.12.19	Тангенциальное иссечение гранулирующих ран 8%, отсроченная аутодермопластика 8%
9	03.01.20	Хирургическая обработка ран

Окончание табл.

N п/п	Дата операции	Название операции
10	16.01.20	Тангенциальное иссечение гранулирующих ран 5%, отсроченная аутодермопластика 5% с использованием клеточных культур аутофибробластов
11	04.02.20	Тангенциальное иссечение гранулирующих ран 8%, отсроченная аутодермопластика 8%
12	18.02.20	Тангенциальное иссечение гранулирующих ран 3%, отсроченная аутодермопластика 3%
13	03.03.20	
14	07.04.20	Хирургическая обработка ран
15	14.04.20	
16	16.04.20	Хирургическая обработка ран, аутодермопластика 2% правой ягодичной области. Хирургическая обработка ран, аутодермопластика 1% правой нижней конечности
17	21.04.20	Хирургическая обработка ран
18	11.05.20	Хирургическая обработка ран, аутодермопластика 2% ягодиц
19	29.05.20	Хирургическая обработка ран
20	08.06.20	Хирургическая обработка ран, аутодермопластика 2% ран ягодиц и туловища
21–37	23, 29.07.20; 05, 12, 25, 28, 31.08.20; 04, 07, 11, 14, 15, 18, 21, 24, 28.09.20; 02.10.20	Хирургическая обработка ран

(рис. 5), ходит самостоятельно, используя дополнительную опору.

Общая продолжительность пребывания пациента в стационаре превысила один год. Срок лечения в реанимационном отделении составил 340 койко-дней, из которых на искусственной вентиляции легких — 260 койко-дней.

Рис. 5. Пациент перед выпиской из стационара на амбулаторное лечение

Заключение. Ранний перевод пациента с тяжелой ожоговой травмой в специализированное ожоговое отделение многопрофильного стационара позволил успешно оказывать всю необходимую помощь — как хирургическую, так и реанимационную, проводить интенсивную терапию осложнений ожоговой болезни. Активная хирургическая тактика лечения, направленная на удаление некротических тканей оперативным путем и этапно на перевязках, способствовала подготовке ран к аутодермопластике, а внедрение в клиническую практику клеточных культур аутологичных фибробластов — восстановлению кожного покрова в условиях дефицита донорских ресурсов. В дальнейшем это позволило успешно восстановить утраченный кожный покров, купировать осложнения ожоговой болезни, а также активизировать больного. Длительный период пребывания пострадавшего в стационаре фактически является первым этапом в лечении, поскольку впоследствии требуется продолжительная консервативная реабилитация с целью профилактики и коррекции послеожоговых рубцов.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. Исследование проводится в рамках научно-исследовательской работы, утвержденной в ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1».

References (Литература)

1. Griban PA, Sotnichenko SA, Terekhov SM, et al. Evacuation of Heavily Burned Cases as a Stage of Active Tactics of Rendering Specialized Combustiological Aid. Experience of the Federal State Budget Healthcare Institution “The Far Eastern Regional Medical Center” of the Federal Medical and Biological Agency of Russia. Extreme Medicine 2018; 20 (2): 31–7. Russian (Грибань П. А., Сотниченко С. А., Терехов С. М. и др. Эвакуация тяжелообожженных как этап активной тактики оказания специализированной комбустиологической помощи. Опыт ФГБУЗ ДВОМЦ ФМБА России. Медицина экстремальных ситуаций 2018; 20 (2): 31–7).

2. Unizhayeva AY, Martynchik SA. Medical economic evaluation of hospital costs linked to quality of inpatient care for burning injury. Social aspects of population health 2012; 28 (6). URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/447/30/lang, ru/(2

Nov 2020). Russian (Унижаева А.Ю., Мартынчик С.А. Медико-экономическая оценка затрат и качества стационарной помощи при ожоговой травме. Социальные аспекты здоровья населения 2012; 28 (6): http://vestnik.mednet.ru/content/view/447/30/lang, ru/(дата обращения: 02.11.2020).

3. Sacharov SP, Ivanov VV, Zoroastrov OM, et al. Analysis of lethal outcomes in children with burn dieases. Journal of Experimental and Clinical Surgery 2010; 3 (3): 256–9. Russian (Сахаров С.П., Иванов В.В., Зороастров О.М. и др. Анализ летальных исходов у детей при ожоговой болезни. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2010; 3 (3): 256–9). DOI: https://doi.org/10.18499/2070-478X-2010-3-3-256-259.

4. Bagin VA, Rudnov VA, Savitsky AA, et al. Risk factors and prognosis for sepsis in patients with burn injury. Messenger of anesthesiology and resuscitation 2013; 10 (5): 21–6. Russian (Багин В.А., Руднов В.А., Савицкий А.А. и др. Факторы риска развития и прогноза сепсиса у пациентов с ожоговой травмой. Вестник анестезиологии и реаниматологии 2013; 10 (5): 21–6).

5. Zhylinski EV, Chasnoits AC, Alekseev SA, et al. Analisys of lethality, main prognostic factors and complications in burn patients Meditsinskie novosti 2014; (11): 87–91. Russian (Жилинский Е.В., Часнойть А.Ч., Алексеев С.А. и др. Анализ летальности, основных прогностических факторов и осложнений среди пациентов с ожоговой травмой. Медицинские новости 2014; (11): 87–91).

6. Sakharov SP, Axelrov MA, Frolova OI. Analysis of microorganism types composition in children with thermal injury. Medical Almanac 2019; 61 (5–6): 94–7. Russian (Сахаров С.П., Аксельров М.А., Фролова О.И. Анализ видового состава микроорганизмов у детей с термической травмой. Медицинский альманах 2019; 61 (5–6): 94–7).

7. Shakirov BM, Aminov UH, Hakimov EA, et al. Mortality in burn disease and ways to reduce it. Emergency Medicine Bulletin 2013; (3): 180–1. Russian (Шакиров Б.М., Аминов У.Х., Хакимов Э.А. и др. Летальность при ожоговой болезни и пути ее снижения. Вестник экстренной медицины 2013; (3): 180–1).

8. Baindurashvili AG, Kolbin AS, Brazol MA, et al. The effect of features of surgical treatment of children with the extensive thermal injuries on the frequency of invasive candidosis. Traumatology and Orthopedics of Russia 2009; 52 (2): 76–80. Russian (Баиндурашвили А.Г., Колбин А.С., Бразоль М.А. и др. Влияние особенностей хирургического лечения детей с обширной термической травмой на частоту развития инвазивного кандидоза. Травматология и ортопедия России 2009; 52 (2): 76–80).

9. Lekmanov AU, Azovskiy DK, Pilyutik SF. Survival analysis in the children with severe thermal injury transferred to the hospital within the first 72 hours after the injury. Messenger of anesthesiology and resuscitation 2018; 15 (5): 30–8. Russian (Лекманов А.У., Азовский Д.К., Пилютик С.Ф. Анализ выживаемости у детей с тяжелой термической травмой, доставленных в первые 72 часа после повреждения. Вестник анестезиологии и реаниматологии 2018; 15 (5): 30–8). DOI: https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-5-30-38.

10. Gardien KL, Middelkoop E, Ulrich MM. Progress towards cell-based burn wound treatments. Regenerative Medicine 2014; 9 (2): 201–18. DOI: 10.2217/rme. 13.97.

11. Bogdanov SB, Babichev RG, Marchenko DN, et al. Plastic full thickness skingrafts wounds of various etiologies. Innovative medicine of the Kuban 2016; (1): 30–7. Russian (Богданов С.Б., Бабичев Р.Г., Марченко Д.Н. и др. Пластика полнослойными кожными аутотрансплантатами ран различной этиологии. Инновационная медицина Кубани 2016; (1): 30–7).

12. Bogdanov SB. Types of skin autoplasty: Atlas. Krasnodar: Print Club, 2018; 200 p. Russian (Богданов С.Б. Виды кожных аутопластик: атлас. Краснодар: Клуб печати, 2018; 200 с.).

13. Bogdanov SB, Babichev RG. Sposob zabora kozhnogo autotransplantata. Method for collecting skin autograft. Inventions. Utility models 2017; (13): 2618166. URL: https://www1.fips.ru/ofpstorage/Doc/IZPM/RUNWC1/000/000/002/618/166/%D0%98%D0%97-02618166-00001/document. pdf (2 Nov 2020). Russian (Богданов С.Б., Бабичев Р.Г. Способ забора кожного аутотрансплантата. Изобретения. Полезные модели 2017; (13): 2618166). URL: https://www1.fips.ru/ofpstorage/Doc/IZPM/RUNWC1/000/000/002/618/166/%D0%98%D0%97-02618166-00001/document. pdf (дата обращения: 02.11.2020).

14. Brusselaers N, Pirayesh A, Hoeksema H, et al. Skin replacement in burn wounds. Journal of Trauma and Acute Care Surgery 2010; 68 (2): 490–501.

15. Groeber F, Holeiter M, Hampel M, et al. Skin tissue engineering — in vivo and in vitro applications. Advanced drug delivery reviews 2011; 63 (4): 352–66.

16. Bogdanov SB, Afaunova ON. The use of wound dressings in the surgical treatment of borderline burns of the extremities in functionally active areas. Post-graduate doctor. Vrach-aspirant 2016; 79 (6): 4–9. Russian (Богданов С.Б., Афаунова О.Н. Использование раневых покрытий при хирургическом лечении пограничных ожогов конечностей в функционально активных областях. Врач-аспирант 2016; 79 (6): 4–9).

17. Leclerc T, Thepenier C, Jault P, et al. Cell therapy of burns. Cell proliferation 2011; 44 (s1): 48–54.

18. Dimitropoulos G, Jafari P, de Buys Roessingh A, et al. Burn patient care lost in good manufacturing practices? Annals of burns and fire disasters 2016; 29 (2): 111–5.

19. Zorin VL, Zorina AI, Petrakova OS, et al. Dermal fibroblasts for the treatment of skin blemishes. Genes and Cells 2009; 4 (4): 26–40. Russian (Зорин В.Л., Зорин, А. И., Петракова О.С. и др. Дермальные фибробласты для лечения дефектов кожи. Гены и клетки 2009; 4 (4): 26–40).

20. Chua AWC, Khoo YC, Tan BK, et al. Skin tissue engineering advances in severe burns: review and therapeutic applications. Burns & trauma 2016; 4 (1): 3.

УДК 616–089.15+616.12–089 Оригинальная статья

КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА: НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

П.А. Хазов *— ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии;* ***А.Д. Майстренко*** *— ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, врач — сердечно-сосудистый хирург, кандидат медицинских наук;* ***А.В. Гурщенков*** *— ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, врач — сердечно-сосудистый хирург, кандидат медицинских наук;* ***Е.Ю. Шварц*** *— ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии.*

OPEN HEART SURGERY IN ELDERLY PATIENTS: EARLY AND LONG-TERM RESULTS

P.A. Khazov *— Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Resident of Department of Cardiovascular Surgery;* ***A.D. Maystrenko*** *— Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, PhD;* ***A.V. Gurschenkov*** *— Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, PhD;* ***E.Yu. Shvarts*** *— Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Resident of Department of Cardiovascular Surgery.*

Дата поступления — 9.02.2021 г. Дата принятия в печать — 26.05.2021 г.

Хазов П.А., Майстренко А.Д., Гурщенков А.В., Шварц Е.Ю. **Кардиохирургические вмешательства у пациентов старческого возраста: непосредственные и отдаленные результаты. Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (2): 199–204.**

Цель: сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов кардиохирургических вмешательств у престарелых пациентов, соответствующим критериям «дряхлости». *Материал и методы.* В исследование включены 266 пациентов старше 75 лет, соответствующие критериями «дряхлости» (*F*-индекс ≤5). Были выполнены 155 операций аортокоронарного шунтирования (АКШ), 47 операций протезирования аортального клапана (ПАК), 64 операции АКШ в сочетании с ПАК. Пациенты разделены на группы в зависимости от типа хирургического вмешательства. Производилась оценка характера послеоперационных осложнений, госпитальной летальности (с анализом ее причин) и отдаленной выживаемости пациентов (по методу Каплана — Мейера). *Результаты.* Госпитальная летальность в общей группе составила 5,3%, в группе ПАК+АКШ — 9,4%, в группе АКШ — 3,9%, в группе ПАК — 4,2%. Достоверных статистических различий по госпитальной летальности между группами обнаружено не было (p>0,05). Отдаленная выживаемость в общей группе составила: в течение года — 98,3%, трех лет — 94,6%, пяти лет — 82,1%. Тип вмешательства и старческий возраст достоверно не влияли на отдаленную выживаемость (p>0,05). *Заключение.* Непосредственные и отдаленные исходы операций АКШ, ПАК, в том числе в сочетании с АКШ в группе престарелых пациентов, соответствующих критериями «дряхлости», характеризуются низкой летальностью и низкой частотой нефатальных осложнений. Тип кардиохирургического вмешательства и старческий возраст достоверно не влияют на результат хирургического лечения.

Ключевые слова: престарелые, «дряхлость», аортокоронарное шунтирование, протезирование аортального клапана.

***Khazov PA, Maystrenko AD, Gurschenkov AV, Shvarts EYu.* Open heart surgery in elderly patients: early and long-term results. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (2): 199–204.**

The aim of the study was to analyze in-hospital mortality and long-term survival of elderly patients who underwent open heart surgery and meet the criterion of “frailty”. *Material and Methods.* The study included 266 “frail” patients over 75 years old (F-index ≤5). 155 operations of coronary artery bypass grafting (CABG), 47 operations of aortic valve replacement (AVR), 64 operations of CABG in combination with AVR were performed. They were divided in groups depending on type of surgery. Postoperative complications, early and long-term outcomes were compared. *Results.* In-hospital mortality in general group was 5.3%, in CABG+AVR group — 9.4%, in CABG group — 3.9%, in AVR group — 4,2%. There was no significant difference in in-hospital mortality between groups (p>0.05). Long-term survival in general group was: 1-year survival — 98.3%, 3-year survival — 94.6%, 5-year survival — 82.1%. Type of surgery has no significant impact on outcome (p>0.05). *Conclusion.* Early and long-term results of CABG, AVR, and combination of CABG with AVR in the group of elderly patients who meet the criterion of “frailty” are characterized by low mortality and low incidence of non-fatal complications. The type of cardiac surgery and old age do not significantly affect the outcome of surgical treatment.

Keywords: elderly patients, “frailty”, coronary artery bypass grafting, aortic valve replacement.

Введение. В России, по данным Росстата 2019 г., на долю престарелых приходится 5,8% от всего населения страны. Примерно 25% из них страдает сердечно-сосудистыми заболеваниями [1]; 15–20% пациентов старше 80 лет имеют аортальный стеноз [2]. Закономерное увеличение продолжительности жизни неизбежно ведет к увеличению количества кардиохирургических вмешательств у пациентов старшей возрастной группы. Развитие методик защиты миокарда, хирургической техники, искусственного кровообращения и анестезиологического обеспечения, в свою очередь, позволяет проводить операции на открытом сердце у данной категории пациентов с приемлемыми результатами [3]. Вместе с этим в отсутствие четких критериев отбора в отношении престарелых пациентов часто предпринимается неоправданная тактика с тенденцией к консервативному ведению. В связи с этим все больше значения придается необходимости предоперационной гериатрической оценки больных старших возрастных групп в современной кардиохирургии. Благодаря прогрессивному увеличению доли пациентов старческого возраста все более актуальным в мировой литературе становится понятие «дряхлость» («frailty»). Сегодня оно активно используется для оценки тяжести состояния и перспектив лечения пожилых людей, страдающих различными заболеваниями. Распространенность «дряхлости» в популяции старше 65 лет колеблется в пределах от 10 до 60% [4]. Доказано, что «дряхлость» несет в себе более чем двукратный дополнительный риск в отношении смертности от хирургического вмешательства [5]. Представляется, что применение современных методов предоперационной оценки с учетом «дряхлости» должно способствовать объективизации оценки результатов хирургического лечения сердечно-сосудистой патологии у престарелых больных.

Цель — сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов кардиохирургических вмешательств у пациентов старше 75 лет, соответствующим критериям «дряхлости».

Материал и методы. В исследование включены пациенты старше 75 лет, которым были выполнены операции ПАК, АКШ и сочетанные вмешательства — ПАК и АКШ в условиях искусственного кровообращения и аноксии миокарда на базе НМИЦ имени В. А. Алмазова в период с января 2009 г. по декабрь 2019 г. Всем включенным в исследование пациентам до операции определялся *F*-индекс (индекс дряхлости). Методика определения *F*-индекса представлена в табл. 1 [6].

Критерием включения в исследование считали значения *F*-индекса ≤5, что подтверждало наличие «дряхлости». Из исследования исключены пациенты, которым выполнялись многоклапанные коррекции, протезирование восходящей аорты, АКШ по методике off-pump, транскатетерная имплантация аортального клапана, а также пациенты, *F*-индекс которых был >5. В исследование были включены 266 пациентов. Среди них 150 (56,4%) мужчин, 116 (43,6%) женщин. Возраст по группе составил в среднем 81,6±1,8 года. Были выполнены 155 операций АКШ, 47 операций ПАК, 64 операции АКШ в сочетании с ПАК. Пациенты разделены на группы в зависимости от типа хирургического вмешательства.

Изучалось клинико-функциональное состояние больных до и после хирургического лечения. При анализе материала регистрировались стандартные демографические, антропометрические, анамнестические, клинические и инструментальные данные больных, в том числе сопутствующая патология, функциональный класс согласно классификации NYHA (New York Heart Association — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация). Для вычисления

Ответственный автор — Хазов Павел Андреевич
Тел.: +7 (931) 2546305
E-mail: p. a. khazov1@gmail.com

Таблица 1

Методика определения *F*-индекса

Шкала	Компоненты	Определение	Показатели
Потенциальная физическая производительность	Тест на баланс	Пациента просят стоять в полутандемной позиции в течение 10 сек. Далее, если пациент в состоянии, то его просят стоять в полной тандемной позиции в течение 10 сек. Если пациент не в состоянии стоять в полутандемной позиции, то его просят стоять в нормальной позиции в течение 10 сек	0 — ноги по сторонам 0–9 сек или невозможно 1 — ноги по сторонам 10 сек 2 — в полной тандемной позиции 0–2 сек 3 — в полной тандемной позиции 3–9 сек 4 — в полной тандемной позиции 10 сек
	Тест на подъем со стула	Пациент сидит на стуле с прямой спинкой. Попросим его встать 5 раз как можно быстрее, сложив руки на груди; время для выполнения пяти подъемов записывается (секундомер останавливают, когда пациент встает после пятого подъема со стула)	0 — невозможно 1 — >16,7 сек 2–13,7–16,6 сек 3–11,2–13,6 сек 4 — <11,1 сек
	Тест пятиметровой ходьбы	Пациента просят пройти вперед на 5 м; время, требуемое для этого, записывают (секундомер останавливают, когда пациент пересекает черту в 5 м)	0 — невозможность ходьбы на 5 м 1 — >11,6 сек (<0,43 м/сек) 2–8,3–11,5с (0,44–0,60 м сек) 3–6,5–8,2 сек (0,61–0,77 м/сек) 4 — <6,4 сек (>0,78 м/сек)

Примечание: каждый из показателей оценивается от 0 до 4 баллов. «Дряхлости» соответствует балл ≥ 5/12.

прогнозируемой операционной летальности применялись шкалы EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation — Европейская система оценки кардиологического риска), STS-(Society of Thoracic Surgeons — Общество торакальных хирургов) score, учитывались виды оперативных вмешательств, ранние послеоперационные осложнения, госпитальная летальность.

Все оперативные вмешательства у исследуемых выполнялись доступом срединной стернотомии. У всех исследуемых пациентов искусственное кровообращение осуществлялось по схеме «аорта — правое предсердие». Защита миокарда у 100% больных осуществлялась посредством кровяной изотермической кардиоплегии с гиперкалиемическим раствором. В 88% случаев методика введения была комбинированной — антеретроградный способ (корень аорты — коронарный синус). У 32 человек с выраженной аортальной регургитацией выполнялась только ретроградная кардиоплегия. В качестве материала при операциях коронарного шунтирования использовали большую подкожную вену и левую внутреннюю грудную артерию. Случаев бимаммарного шунтирования и использования лучевой артерии не было.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel и IBM SPSS Statistica. Все переменные проверялись на нормальность распределения показателей с помощью одностороннего теста Колмогорова — Смирнова. Большинство исследованных показателей подчинялись закону нормального распределения. Статистическое сравнение выполнялось с помощью *t*-критерия Стьюдента для параметрических переменных и непараметрического *U*-критерия Вилкоксона — Манна — Уитни. Различия показателей признавались статистически значимыми при $p<0,05$. Отдаленная выживаемость оценивалась путем телефонного опроса. Опрос проводился однократно в сентябре 2020 г. Удалось установить контакт с 197 пациентами (74%), информацию об остальных 69 пациентах (26%) получить не удалось (контактный номер оставался недоступен при многократных попытках дозвониться). Анализ полученных данных оценивался по методу Каплана — Мейера. При сравнении кривых выживаемости в разных группах использовался log-rank-тест.

Результаты. Для включенных в исследование пациентов было характерно наличие многочисленных сопутствующих заболеваний: сахарный диабет диагностирован у 51 пациента (19,1%), онкологические заболевания — у 22 (8%), нарушения ритма по типу фибрилляции предсердий — у 105 (39,4%), хроническая сердечная недостаточность — у 156 (58,6%), острый инфаркт миокарда (ОИМ) — у 38 (14,2%), хроническая болезнь почек — у 32 (12,4%), гипертоническая болезнь — у 191 (71,8%), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе у 22 пациентов (8%) (табл. 2). 198 (74,4%) больных не имели исходных нарушений сократимости миокарда. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) до операции была более 55%. Средняя ФВ ЛЖ составила 59,3±11,8%. Важно отметить, что у 15 человек (5,6%) выявлено выраженной снижение сократительной способности ЛЖ с ФВ до 30%, у 12 человек (4,5%) исходно выявлено умеренное снижение ФВ более 40%. Средний по группе функциональный класс (ФК) по NYHA исходно составил 2,9±0,5. Средний уровень гемоглобина плазмы (г/л) до операции, соответственно, составил 121,3±17,4 г/л. Тенденция к анемии определяла высокий процент выполненных гемотрансфузий после операций. Средний показатель EuroSCORE II — 6,1% [2,4; 9,8], STS-score 6,6% [2,7; 10,5]. Среднее значение *F*-индекса составляло 3,1±0,9. Обращали на себя внимание высокие пред-

Таблица 2

Общая характеристика вмешательств у исследуемых

Пациенты по группам в соответствии с выполненным вмешательством	Кол-во человек (%)	Среднее время, мин	
		ИК	пережатия аорты
Общая группа	266 (100%)	104,9±32	66,4±23,9
Группа АКШ	155 (58,3%)	100,9±26,7	56,5±15,8
Группа ПАК	47 (17,7%)	91,6±25,5	66,9±21,8
Группа ПАК+АКШ	64 (24,1%)	127,5±38,3	88,9±26,9

Таблица 3

Характеристика осложнений в ранний послеоперационный период

ОСН	ОИМ	ОНМК	ИО	ОПН	Кровотечение	Нарушения ритма и проводимости
10 (3,75%)	5 (1,87%)	8 (3%)	10 (3,75%)	16 (6,0%)	9 (3,3%)	44 (16,5%)

полагаемые риски продленной ИВЛ и развития почечной недостаточности (36 и 25% соответственно).

Всего были выполнены 155 (58,3%) операций АКШ, 64 (24,1%) операции АКШ в сочетании с ПАК. Изолированное ПАК было проведено в 47 случаях (17,7%). Все операции выполнялись в условиях искусственного кровообращения (ИК). Среднее время ИК — 104,9±32 мин, среднее время пережатия аорты — 66,4±23,9 мин (табл. 2). У больных с пороками аортального клапана предпочтение отдавалось биологическим протезам. Механический протез был имплантирован двум пациентам.

В ранний послеоперационный период диагностированы следующие осложнения: острая сердечная недостаточность (ОСН) — 10 (3,8%), периоперационный инфаркт миокарда (ИМ) — 5 (1,9%), ОНМК — 8 (3%), инфекционные осложнения (ИО): медиастинит — 6 (2,3%), поверхностная инфекция раны — 4 (1,5%), дыхательная недостаточность — 35 (13,1%), пневмония — 25 (9,4%), кровотечение из послеоперационной раны — 9 (3,3%), острая почечная недостаточность (ОПН) — 16 (6,0%), нарушения ритма и проводимости — 44 (16,5%) (табл. 3).

Среднее время пребывания в реанимационном отделении составило 2,1±1,2 суток. Из приведенных данных можно отметить, что частота встречаемости осложнений со стороны дыхательной системы и почек соответствуют прогнозируемым значениям по шкале STS-score. Общая госпитальная летальность — 5,3% (14 пациентов). Наибольшая летальность была в группе в группе ПАК+АКШ — 9,4% (6 пациентов). В группе АКШ смертность составила 3,9% (6 пациентов), в группе ПАК — 4,2% (2 пациента). При этом значимых статистических различий по госпитальной летальности между группами обнаружено не было (p>0,05). ОСН в послеоперационный период стала причиной смерти в 8 случаях, ОНМК — в 3, ТЭЛА — в 1, ИО — в 2 случаях (медиастинит). При анализе данных в подгруппе умерших пациентов выявлена достоверно более низкая исходная ФВ, чем в целом по группе (50,7±9,2% против 59,2±11,8%). Прогнозируемая летальность по EuroSCORE II и STS-score в данной подгруппе больных также была выше, чем в среднем по исследуемой группе, и составила 8,9% [3,5; 14,3] и 9,7% [4,1; 14,8] соответственно. Средняя длительность пребывания в отделении кардиохирургии для общей группы составила 11,1±5,9 суток. Среднее время наблюдения при оценке отдаленной выживаемости составило 4,1±2,4 года. Отдаленная выживаемость в общей группе: в течение года — 98,3%, трех лет — 94,6%, пяти лет — 82,1%, 10 лет — 20%. Среднее время выживания — 7,5±0,3 года. Отдаленная выживаемость в группе АКШ: в течение года — 99,5%, трех лет — 95,4%, пяти лет — 86,5%. Среднее время выживания составило 7,8±0,4 года. Отдаленная выживаемость в группе ПАК: в течение года — 99,6%, трех лет — 93,1%, пяти лет — 62,5%. Среднее время выживания составило 6,5±0,6 года. Отдаленная выживаемость в группе ПАК+АКШ: в течение года — 93,3%, трех лет — 87,5%, пяти — 81,9%. Среднее время выживания составило 7,4±0,7 года. Свобода от MACE (Major adverse cardiac events): в течение года — 99,1%, трех лет — 97,1%, пяти лет — 89,2%. Сравнение кривых выживаемости Каплана — Мейера при помощи log-rank-теста не показало достоверных отличий в выживаемости «дряхлых» пациентов в зависимости от типа оперативного вмешательства (рис. 1–3).

Обсуждение. Ишемическая болезнь сердца и дегенеративные пороки аортального клапана — одни из наиболее часто встречающихся заболеваний сердца у пациентов пожилого возраста. Соответственно, кардиохирургические вмешательства для этой категории лиц являются по-настоящему актуальными [3, 6, 7]. Однако часть пациентов данной возрастной группы не имеют возможности получить необходимое им хирургическое лечение в силу различных факторов. В актуальных российских, американских и европейских руководствах по лечению аортального стеноза старческий возраст не является противопоказанием к ПАК [8, 9]. Тем не менее B. Lung с соавт. [10] сообщают, что в 33% случаев специалисты здравоохранения отказывают престарелым пациентам в хирургическом лечении аортального стеноза. S. Pierard с соавт. [11] демонстрируют: около 40% престарелых с тяжелым аортальным стенозом лечатся консервативно, что, по данным авторов, связано с плохим прогнозом в отношении ПАК у этих больных (двукратное увеличение смертности по сравнению с консервативной терапией). В то же время во многих зарубежных исследованиях, где анализировались результаты ПАК у престарелых, было доказано, что это безопасное вмешательство

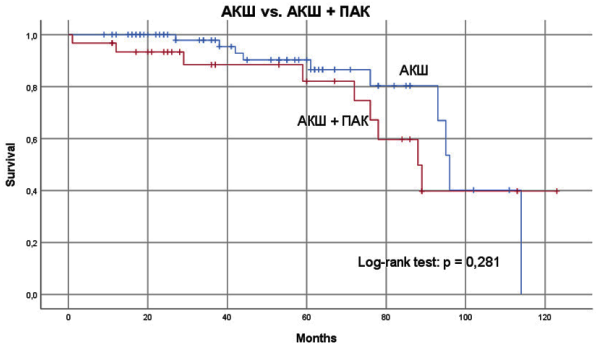


Рис. 1. Сравнение кривых выживаемости в группах

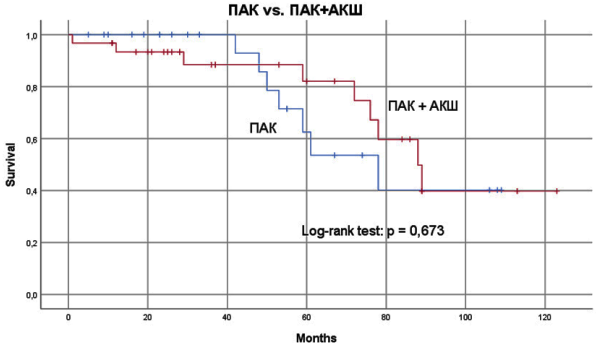


Рис. 2. Сравнение кривых выживаемости в группах

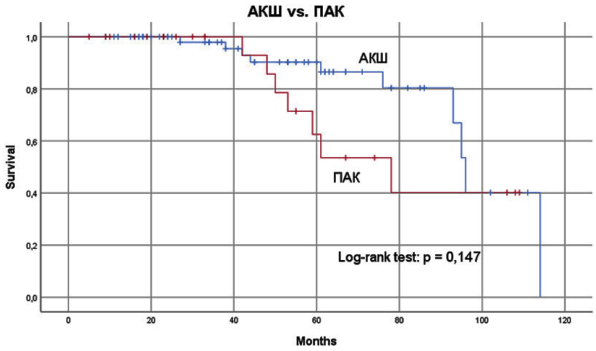


Рис. 3. Сравнение кривых выживаемости в группах

с хорошими непосредственными и отдаленными результатам, достоверно повышающее качество жизни у данной категории пациентов [12–13]. Известно, что значительному количеству престарелых больных, которым предстоит ПАК, также необходимо сочетанное выполнение АКШ ввиду наличия у них гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. Данные литературы о характере влияния сопутствующей операции АКШ на выживаемость престарелых пациентов, перенесших ПАК, также весьма противоречивы [12–13]. Согласно нашим исследованиям, госпитальная летальность в общей группе составила 5,3%, в группе АКШ — 3,9%, в группе ПАК — 4,2%, в группе ПАК+АКШ — 9,4%, что сопоставимо с данными актуальной отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучаемой теме [14–16]. Госпитальная летальность после операции ПАК, по данным зарубежных авторов, находилась на уровне от 5,2 до 6,7% [14–16], по нашим сведениям, она составляла 4,2%. Необходимо отметить, что в указанных исследованиях, касающихся больных пожилого и старческого возрастов, показатели дряхлости не оценивались, и можно полагать, что пациенты, включенные в наше исследование, были несколько более тяжелыми при том, что показатели летальности оказались почти равными. Как и ожидалось, полученные нами цифры летальности достоверно выше летальности в группе более молодых пациентов (для нашего учреждения этот показатель составляет 1,65%).

В целом, анализируя литературу по теме за 30 лет, можно сделать вывод о том, что существует отчетливая тенденция к снижению летальности после кардиохирургических вмешательств у престарелых больных. Так, в начале 1990-х гг. госпитальная летальность при ПАК колебалась между 6 и 15% [3]. По данным исследований последних лет она находится на уровне 2–10% [11, 13]. Зарубежные авторы связывают это с развитием методик защиты миокарда, хирургической техники, искусственного кровообращения и анестезиологического обеспечения [7]. Вероятно, улучшение результатов кардиохирургического лечения обусловлено и более качественной предоперационной оценкой их исходного состояния, что подчеркивает необходимость данных мероприятий. Это также подтверждается характером и частотой послеоперационных осложнений, которые были сопоставимы с данными отечественной и зарубежной литературы. Таким образом, в исследование Yu. Okamoto с соавт. [17] были включены 104 пациента, у 3,8% из которых в послеоперационный период наблюдались ИО. В нашем случае такие осложнения составили 3,7%. По результатам наблюдений T. Fukuia с соавт. [18] и Д.А. Астапова с соавт. [19], частота ОНМК составила 2,6 и 2,4% соответственно. В ходе анализа наших данных частота послеоперационного ОНМК — 3%. По данным исследований упомянутых авторов, частота инфарктов миокарда после вмешательств находилась на уровне от 0 до 0,9%, что приблизительно соответствует нашим результатам (1,8%). По основным осложнениям (инфаркт миокарда, ОСН, ОНМК, кровотечение) достоверных статистических различий между данными нашей работы и других авторов выявлено не было (p>0,05). Проводить статистический анализ остальных осложнений затруднительно ввиду различных критериев их диагностики. Показатели отдаленной выживаемости, согласно нашему исследованию, достоверно не зависели от типа вмешательства, в отличие от данных M. Krane с соавт. [20], обнаруживших снижение выживаемости в группе ПАК+АКШ по сравнению с группами изолированных вмешательств. S.J. Melby с соавт. [12], в свою очередь, показали лучшие результаты ближайшей и отдаленной выживаемости в группе сочетанного вмешательства. Следовательно, влияние сочетанного АКШ на результаты ПАК у престарелых пациентов до сих пор остается дискутабельным [12–14]. Серьезным подспорьем в лечении пациентов с аортальным стенозом являются современные эндоваскулярные методы транскатетерной имплантации протезов, однако применение этих методов нередко ограничено анатомией корня аорты, отсутствием кальциноза клапана, дискретными стенозами коронарных артерий, митральной регургитацией и т.д. Кроме того, в современных реалиях невозможно выполнять данную операцию всем нуждающимся в корректные сроки. Таким образом, открытые кардиохирургические вмешательства не только остаются актуальными, но и с каждых го-

дом потребность в них растет ввиду общего старения населения. Избегать оперативного лечения данных пациентов крайне нежелательно. Представленные нами данные позволяют говорить о достаточной эффективности открытых вмешательств на сердце у престарелых больных с признаками «дряхлости». Это дает возможность существенно продлить жизнь и улучшить качество жизни данных пациентов.

Заключение. Полученные данные позволяют полагать, что современная кардиохирургия может обеспечить хорошие непосредственные и отдаленные результаты операций АКШ, ПАК, в том числе в сочетании с АКШ, даже в группе престарелых пациентов, соответствующих критериям «дряхлости». Несмотря на закономерно более высокую летальность в группе пациентов старческого возраста, перечисленные кардиохирургические вмешательства можно считать безопасными для данной группы больных. Очевидно, что это становится возможным только с учетом максимально полной предоперационной оценки. Наличие «дряхлости» предупреждает клинициста, что пациент имеет существенно более высокий риск смертности и осложнений. При этом ни старческий возраст, ни дряхлость не следует рассматривать в качестве причины для отказа в хирургическом лечении больных, они только определяют необходимость в более детальном подходе к выбору операции.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Skopin II, Otarov AM, Kahkcjan PV, et al. Aortic valve replacement in elderly and advanced age patients: analysis of preoperative risk factors. Complex Issues of Cardiovascular Diseases 2018; (7): 24–35. Russian (Скопин И.И., Отаров А.М., Кахкцян П.В. и др. Протезирование аортального клапана у больных пожилого и старческого возраста: анализ предоперационных факторов риска. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний 2018; (7): 24–35).
2. Litmathe J, Feindt P, Kurt M, et al. Aortic Valve Replacement in Octogenarians: Outcome and Predictors of Complications. Hellenic J Cardiol 2011; 52 (3): 211–5.
3. Nicolini F, Agostinelli A, Vezzani A, et al. The evolution of cardiovascular surgery in elderly patient: a review of current options and outcomes. Biomed Res Int 2014; 2014: 736298. DOI: 10.1155/2014/736298.
4. Sündermann S, Dademasch A, Praetorius J, et al. Comprehensive assessment of frailty for elderly high-risk patients undergoing cardiac surgery. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2011; 39 (1): 33–7.
5. Dumurgier J, Elbaz A, Ducimetiere P, et al. Slow walking speed and cardiovascular death in well functioning older adults: prospective cohort study. BMJ 2009; (339): b4460–b4460.
6. De Vries NM, Staal JB, van Ravensberg CD, et al. Outcome instruments to measure frailty: a systematic review. Ageing Research Reviews 2011; 10 (1): 104–14.
7. Barreto-Filho JA, Wang Y, Dodson JA, et al. Trends in Aortic Valve Replacement for Elderly Patients in the United States. JAMA 2013; 310 (19): 1999–2011.
8. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease. Journal of the American College of Cardiology 2021; (143): e72–e227.
9. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. European Heart Journal 2017; 38 (36): 2739–91.
10. Iung B, Cachier A, Baron G, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? European Heart Journal 2005; 26 (24): 2714–20.
11. Piérard S, Seldrum S, de Meester C, et al. Incidence, determinants, and prognostic impact of operative refusal or denial in octogenarians with severe aortic stenosis. The Annals of Thoracic Surgery 2011; 91 (4): 1107–12.
12. Melby SJ, Zierer A, Kaiser SP, et al. Aortic valve replacement in octogenarians: risk factors for early and late mortality. The Annals of Thoracic Surgery 2007; 83 (5): 1651–7.
13. Di Eusanio M, Fortuna D, De Palma R, et al. Aortic valve replacement: results and predictors of mortality from a contemporary series of 2256 patients. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2011; 141 (4): 940–7.
14. López-Rodríguez FJ, González-Santos JM, Dalmau MJ, Bueno M. Cardiac surgery in the elderly: comparison between medium-term clinical outcomes in octogenarians and the elderly from 75 to 79 years. Revista Española de Cardiología 2008; 61 (6): 579–88.
15. Likosky DS, Sorensen MJ, Dacey LJ, et al. Long-term survival of the very elderly undergoing aortic valve surgery. Circulation 2009; 120 (11suppl): S127–S133.
16. Bossone E, Di Benedetto G, Frigiola A, et al. Valve surgery in octogenarians: in-hospital and long-term outcomes. Canadian Journal of Cardiology 2007; 23 (3): 223–7.
17. Okamoto Y, Yamamoto K, Yoshii S. Early and late outcomes of aortic valve replacement using bioprosthetic versus mechanical valve in elderly patients: a propensity analysis. Journal of Cardiac Surgery 2016; 31 (4): 195–202.
18. Fukui T, Bando K, Tanaka S, et al. Early and mid-term outcomes of combined aortic valve replacement and coronary artery bypass grafting in elderly patients. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2013; 45 (2): 335–40.
19. Astapov DA, Zheleznev SI, Isayan MV, et al. The results of aortic valve replacement with stented bioprosthesis “BioLAB KA/PT” in elderly and old patients. Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery 2014; 7 (1): 54–9. Russian (Железнев С.И., Исаян М.В., Астапов Д.А. и др. Протезирование аортального клапана биологическим протезом «БиоЛАБ КА/ПТ» у больных пожилого и старческого возраста. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2014; 7 (1): 54–9.
20. Krane M, Voss B, Hiebinger A, et al. Twenty years of cardiac surgery in patients aged 80 years and older: risks and benefits. The Annals of Thoracic Surgery 2011; 91 (2): 506–13.

УДК 616.831-005-073.757.7 Клинический случай

КОЛЬЦЕВИДНОЕ КОНТРАСТНОЕ УСИЛЕНИЕ ПРИ МР-ДИАГНОСТИКЕ ОБЪЕМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Е. Б. Илясова *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии им. Н. Е. Штерна, кандидат медицинских наук;* ***А. А. Чехонацкий*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой нейрохирургии, доктор медицинских наук;* ***О. А. Кондратьева*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии им. Н. Е. Штерна, кандидат медицинских наук;* ***О. Г. Грешнова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии им. Н. Е. Штерна, кандидат медицинских наук;* ***В. И. Цыганов*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры нейрохирургии, кандидат медицинских наук.*

RING-SHAPED ENHANCED MRI DIAGNOSTICS OF VOLUME BRAIN TUMORS (CLINICAL CASE)

E. B. Ilyasova *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant of Department of Radiation Diagnostics and Radiotherapy n. a. professor N. E. Shtern, PhD;* ***A. A. Chekhonatsky*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Neurosurgery, DSc;* ***O. A. Kondratieva*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant of Department of Radiation Diagnostics and Radiotherapy n. a. professor N. E. Shtern, PhD;* ***O. G. Greshnova*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant of Department of Radiation Diagnostics and Radiotherapy n. a. professor N. E. Shtern, PhD;* ***V. I. Tsyganov*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant of Department of Neurosurgery, PhD.*

Дата поступления — 11.01.2021 г. Дата принятия в печать — 26.05.2021 г.

Илясова Е. Б., Чехонацкий А. А., Кондратьева О. А., Грешнова О. Г. Цыганов В. И. **Кольцевидное контрастное усиление при МР-диагностике объемных образований головного мозга (клинический случай). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (2): 205–208.**

Дифференциальная диагностика объемных образований головного мозга с кольцевидным типом контрастного усиления крайне затруднена. Это обусловлено тем, что подобный вид контрастирования наблюдается при кистах, абсцессах, метастазах, демиелинизирующих заболеваниях, постинфекционных, поствакцинальных васкулитах, васкулопатиях, гематомах, инфаркте мозга. В данной статье описаны особенности диагностики и подхода к лечению пациента с объемным образованием головного мозга с кольцевидным типом контрастного усиления.

Ключевые слова: головной мозг, объемные образования, магнитно-резонансная томография, контрастирование.

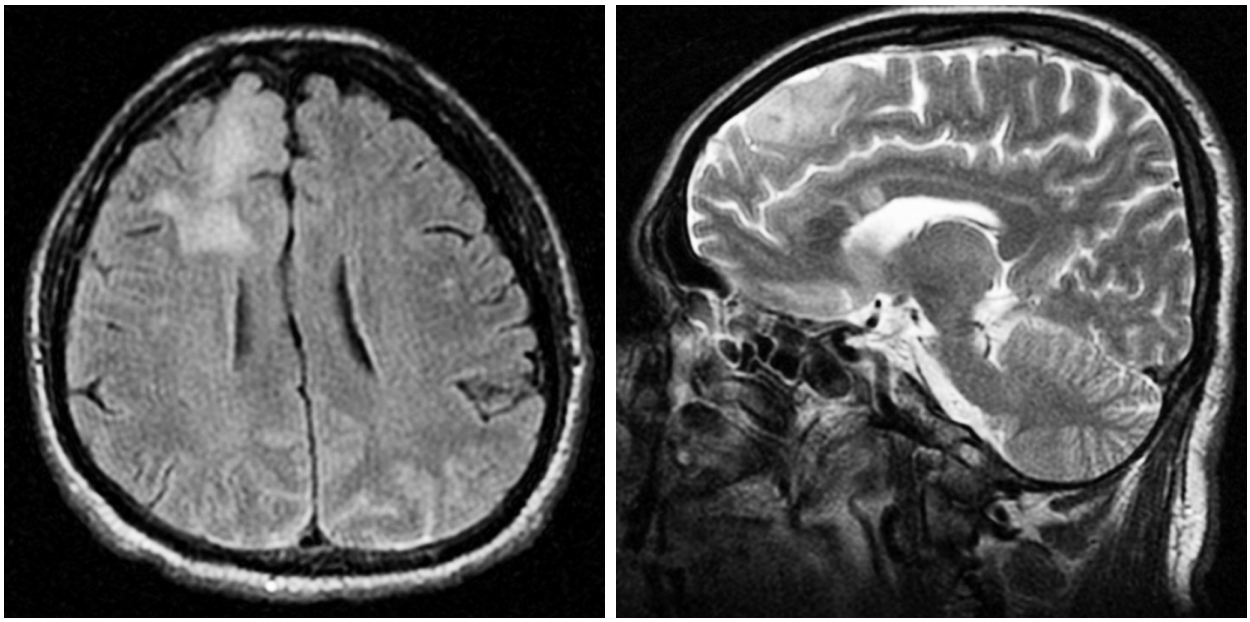
Ilyasova EB, Chekhonatsky AA, Kondratieva OA, Greshnova OG, Tsyganov VI. **Ring-shaped enhanced MRI diagnostics of volume brain tumors (clinical case). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (2): 205–208.**

Differential diagnosis of volume formations of the brain with a ring-shaped type of contrast enhancement is extremely difficult. This is due to the fact that this type of contrast is observed in: cysts, abscesses, metastases, demyelinating diseases, post-infectious, post-vaccination vasculitis, vasculopathies, hematomas, brain infarction. In this article, the features of the diagnosis and approach to the treatment of a patient with a volume formation of the brain with a ring-shaped type of contrast enhancement.

Keywords: brain, volume tumors, magnetic resonance imaging, contrast imaging.

Введение. Объемные образования головного мозга встречаются в 8,6% от всех новообразований у человека. Правильная и своевременная постановка диагноза и, вследствие этого, вовремя выполненное оперативное вмешательство позволяет спасти жизнь больного, а иногда, наоборот, отказаться от экстренного оперативного вмешательства. Многие вопросы, такие как оценка необходимого объема хирургического вмешательства и его сроков, позволяет решить проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга [1, 2]. Между тем даже заблаговременно выполненная МРТ головного мозга не всегда дает четкие данные для правильной постановки диагноза. Такие ситуации возникают при диагностике абсцесса головного мозга, который нередко приходится дифференцировать с кистозной опухолью головного мозга, паразитарными или опухолевыми кистами, демиелинизирующим процессом и др.

Ответственный автор — Чехонацкий Андрей Анатольевич
Тел.: +7 (904) 7062412
E-mail: fax-1@yandex.ru



а б

Рис. 1. МР-томограмма головного мозга пациента А., 62 лет, без контрастирования:
а — аксиальная проекция, б — сагиттальная проекция

В связи с этим большое значение приобретает дополнительное контрастирование при выполнении МРТ. Однако и при дополнительном контрастировании вещества головного мозга МРТ-картина может быть очень разнообразной: отсутствует накопление контраста патологическими тканями, слабое или, наоборот, интенсивное накопление контраста целиком всем объемным образованием или только его частью.

При выявлении объемных образований головного мозга обычно применяются две основные методики МРТ: нативная (бесконтрастная) и с контрастированием соединениями гадолиния. По литературным данным, 30 % всех МРТ-исследований головного мозга проводится с контрастным усилением. При этом повышается чувствительность, специфичность МРТ-исследования, уточняется локализация, степень нарушения гематоэнцефалического барьера, васкуляризация, функция (при динамическом контрастном усилении) [1–3, 5]. Для облегчения анализа последующих результатов исследования многими исследователями проведена систематизация различных типов контрастного усиления по четырем признакам: факт накопления, характер накопления, локализация, скорость накопления контрастного вещества.

Особые сложности в дифференциации патологического процесса возникают при особом виде контрастирования объемных образований — кольцевидном контрастировании [3, 4].

Кольцевидное контрастное усиление в большинстве случаев наблюдается в глубинных отделах белого вещества головного мозга и выявляется при контрастировании полостных объемных образований (кистозных, некротических, нодулярных) [5, 6]. Подобное контрастирование наблюдается при кистах (паразитарных, опухолевых), абсцессах (бактериальных, туберкулезных), метастазах, демиелинизирующих заболеваниях (первичных, вторичных), постинфекционных, поствакцинальных васкулитах, васкулопатиях, гематомах, инфаркте мозга [7]. Дифференциальная диагностика этиологии кольцевидного контрастирования объемных образований головного мозга очень сложна [8].

Цель — на примере клинического наблюдения описать особенности диагностики и хирургического лечения объемного образования головного мозга с кольцевидным типом контрастного усиления.

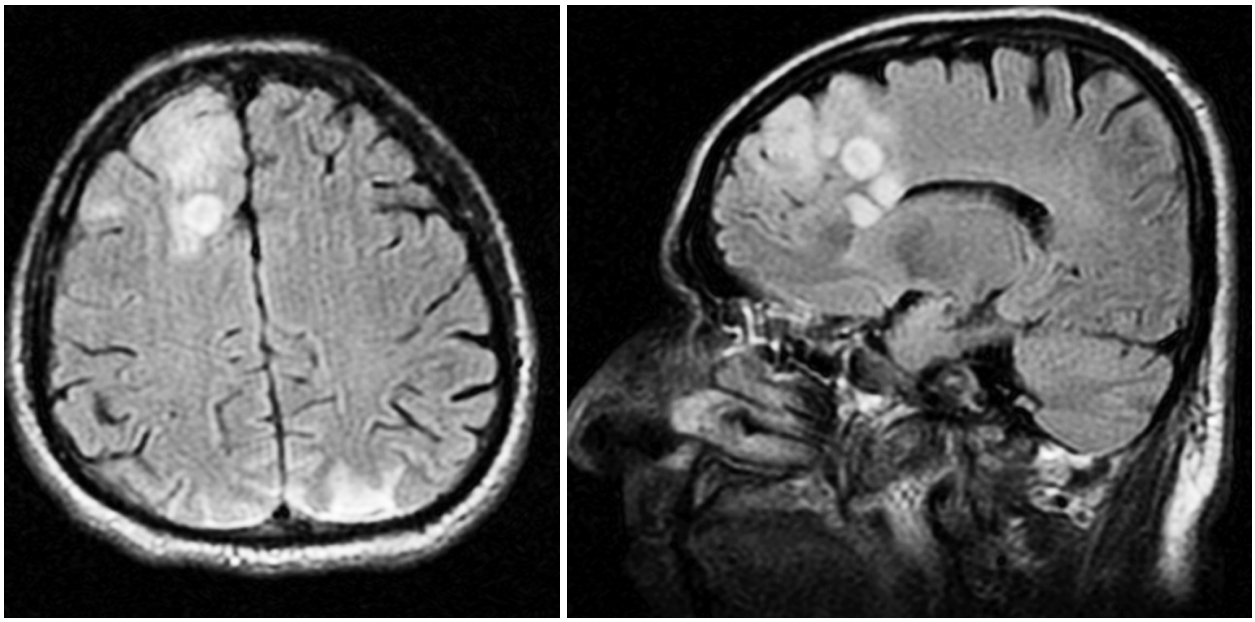
Описание клинического случая. Пациент А., 62 лет, поступил в стационар менее чем через 24 часа после резкого повышения артериального давления, сопровождающегося потерей сознания. При госпитализации предъявлял жалобы на сильную головную боль. Был направлен в отделение лучевой диагностики для проведения МРТ головного мозга. Целью МРТ было исключить острое нарушение мозгового кровообращения и/или черепно-мозговую травму. При МРТ головного мозга в правой лобной доле определялся патологический очаг размерами 5×2 см, компримирующий передний рог правого бокового желудочка (рис. 1).

После проведения исследования диагноз четко верифицировать не удалось, и пациент находился на лечении с двумя конкурирующими диагнозами — I. ОНМК в лобной области справа по типу смешанного инсульта; II. Ушиб головного мозга.

При контрольном МРТ-исследовании через 24 дня в медиальных отделах правой лобной доли, мозолистом теле стали определяться округлые жидкостные образования (формирующиеся кисты) с четкими ровными контурами размерами до 1 см, окруженные умеренным перифокальным отеком, переходящим на противоположное полушарие.

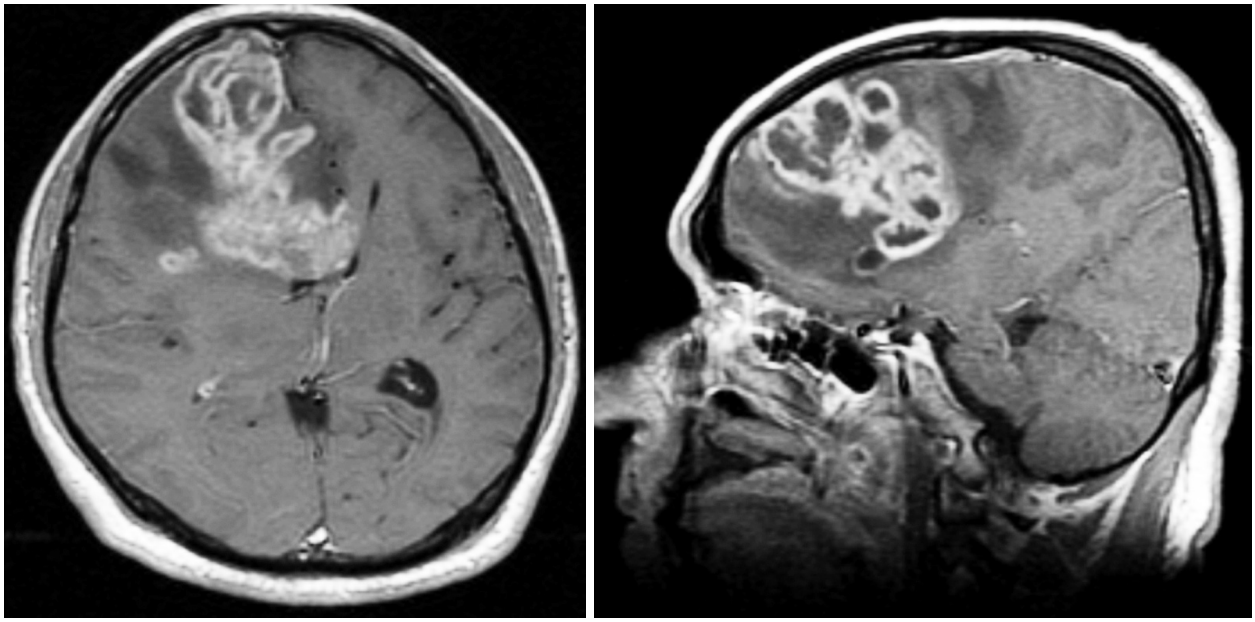
Учитывая полученные новые данные, было решено провести МРТ с контрастированием. При МРТ с контрастным усилением (рис. 2) определялось кольцевидное накопление контрастного вещества множественными очагами в правой лобной доле и мозолистом теле.

Учитывая отсутствие жалоб, неврологических нарушений, патологических изменений других органов и систем дифференциальная диагностика проводилась между вторичными очагами (метастатическим поражением вещества головного мозга) и интракраниальной инфекцией (токсоплазмоз). Пациент был направлен на дальнейшее обследование, а также



а б

Рис. 2. МР-томограмма головного мозга пациента А., 62 лет, в динамике через 24 дня с контрастированием: а — аксиальная проекция, б — сагиттальная проекция



а б

Рис. 3. МР-томограмма головного мозга пациента А., 62 лет, в динамике через три месяца с контрастированием: а — аксиальная проекция, б — сагиттальная проекция

на консультацию к инфекционисту. В ходе проведения онкопоиска: КТ легких, фиброгастроскопии, УЗИ органов малого таза, — онкологического процесса в других органах не обнаружено. Токсоплазмоз также не был выявлен.

Через три месяца больной повторно поступил в стационар в связи с ухудшением состояния: нарушение сознания до оглушения, появилась очаговая симптоматика, выражающаяся в виде пареза левой стопы, нарушения психики. При МРТ головного мозга определялось следующее: резкое смещение срединных структур до 20 мм справа налево за счет объемного образования правой лобной доли неправильно округлой формы с неровными нечеткими контурами, общими размерами 6,5×4,8×5,5 см, окруженное выраженным перитуморальным пальцевидным отеком с распространением на мозолистое тело, передние рога боковых желудочков с резким сдавлением, оттеснением их влево.

После МРТ с контрастированием выявлено: структура образования неоднородная за счет округлых участков кровоизлияний, некрозов, с кистозным компонентом (рис. 3). При контрастном усилении определялось увеличение количества, размеров кольцевидных очагов в правой лобной доле, мозолистом теле.

Таким образом, размеры образования за три месяца резко увеличились (в 4 раза), увеличился перифокальный отек, латеральная дислокация, нарастала окклюзионная гидроцефалия, отек вещества мозга. Заключение: глиобластома правой лобной доли.

Через две недели, несмотря на проведение дегидратационной терапии, при МРТ определялось дальнейшее увеличение размеров очагов. Операция проведена не была вследствие отказа пациента и родственников. Пациент скончался. По данным патолого-анатомического исследования: глиобластома правой лобной доли с распространением на мозолистое тело, желудочки, оболочки мозга.

Обсуждение. Существенную роль в правильной постановке диагноза играет подробное изучение анамнеза (травма, воспалительные заболевания, врожденные и онкологические заболевания у родственников и пр.), сроки и последовательность нарастания клинической и неврологической симптоматики. Однако трудности дифференциальной диагностики объемных образований головного мозга опухолевого, травматического, воспалительного, врожденного и других генезов проявляется не только в иногда схожей клинической картине заболевания и анамнезе, но и одинаковой картине при выполнении МРТ-диагностики. Особую важность это приобретает у больных, требующих экстренного нейрохирургического вмешательства. В связи с этим большое значение имеет расширение диагностических возможностей МРТ. К таким методикам относится использование контрастного МРТ-исследования. Так, у больных с объемными образованиями головного мозга при МРТ-исследовании с контрастным усилением часто обнаруживается кольцевидное контрастное усиление полостных объемных образований — паразитарных или опухолевых кист, бактериальных или туберкулезных абсцессов, метастазов, демиелинизирующих участков, гематом, инфарктов мозга [9].

При анализе МР-томограмм можно выделить определенные особенности их кольцевидного контрастирования при различной патологии. В частности, при глиобластомах определяется быстрое накопление контрастного вещества в виде неравномерной толщины «кольца» (единичное или множественные) с лучистыми, бугристыми контурами (кистозный, некротический компонент) в сочетании с контрастированием солидного компонента. При рассеянном склерозе — отсроченное медленное контрастирование гетерогенных очагов по типу «кольца» и «полукольца» за счет неравномерного повреждения гематоэнцефалического барьера. При токсоплазмозе — множественные кольцевидные очаги с ровными тонкими стенками. При метастазах определяются одиночные или множественные округлые, кольцевидные очаги с лучистыми контурами («корона-эффект») за счет некроза в центре. При абсцессе кольцевидное контрастное усиление появляется при образовании капсулы (10–30 сут.), стенки толстые, неравномерные, обычно сопровождается контрастированием прилежащих мозговых оболочек. K. M. Schwartz с соавт (2006) исследовали 221 случай кольцевидного контрастного усиления и обнаружили, что в 40% подобного контрастирования были диагностированы глиомы, в 30% — метастазы, в 8% — абсцессы и в 6% — демиелинизирующие заболевания.

При этом 77% глиом и 45% метастазов были солитарными, тогда как абсцессы и очаги рассеянного склероза были множественными у 75 и 85% больных соответственно [10].

Большую роль в своевременном выявлении объемных образований играет выполнение МРТ в динамике в зависимости от характера патологического процесса: через несколько часов или дней при острых внутричерепных гематомах и абсцессах или недель и месяцев — при хронических гематомах или опухолях головного мозга. Помимо этого, МРТ-исследование с контрастом в срочном порядке следует выполнять при ухудшении состояния больного с нарастанием общемозговой и очаговой неврологической симптоматики, что может быть обусловлено как осложнением течения основного заболевания: кровоизлияние в опухоль, прорыв абсцесса, продолжающееся кровотечение, увеличение размеров гематомы или прорыв ее в желудочковую систему, так и нарастанием дислокации срединных структур головного мозга.

Заключение. При подозрении на объемное образование головного мозга во всех случаях необходимо проводить МРТ головного мозга с контрастным усилением (особенно при несоответствии МР-картины и клинических данных). Необходимо не только проводить контрастирование при МРТ, но и тщательно соблюдать его методику, а также выполнять МРТ в динамике для своевременного обнаружения отрицательной динамики течения заболевания и объемного образования. При кольцевидном контрастном усилении дифференциальная диагностика проводится между паразитарными кистами, абсцессом, глиобластомой, метастазами, демиелинизирующими заболеваниями, внутримозговой гематомой, васкулитами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

References (Литература)

1. Kondratieva OA, Chekhonatskaya ML, Priezzheva VN. Possibilities of MRI diagnostics of multi-focal brain damage. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2012; 8 (2): 475–7. Russian (Кондратьева О. А., Чехонацкая М. Л., Приезжева В. Н. Возможности МРТ-диагностики многоочагового поражения головного мозга. Саратовский научно-медицинский журнал 2012; 2 (8): 475–7).

2. Alihanov AA, Petruhin AC, Muhin KY, et al. Visualization patterns of contrast enhancement in MRI and CT scans of the brain and spinal cord. Medical Alphabet 2012; 2 (8); 19–29. Russian (Алиханов А. А., Петрухин А. С., Мухин К. Ю. и др. Визуализационные паттерны контрастного усиления при МРТ и КТ головного и спинного мозга. Медицинский алфавит 2012; 2 (8); 19–29).

3. Trufanov TE, Rameshvili TE. Radiation diagnostics of brain tumors. Atlas of CT and MRI images: A guide for doctors. St. Petersburg: Alby-S-Pb, 2007; 326 p. Russian (Труфанов Т. Е., Рамешвили Т. Е. Лучевая диагностика опухолей головного мозга. Атлас КТ и МРТ-изображений: руководство для врачей. СПб.: Элби-СПБ. 2007; 326 с.).

4. Akimov GA, Odinak MM. Differential diagnosis of nervous diseases. St. Petersburg: Hippocrates, 2000; 664 p. Russian (Акимов Г. А., Одинак М. М. Дифференциальная диагностика нервных болезней. СПб.: Гиппократ, 2000; 664 с.).

5. Kornienko VN, Pronin IN. Diagnostic neuroradiology. Moscow: Sole proprietor “T. M. Andreeva”, 2006; 1334 p. Russian (Корниенко В. Н., Пронин И. Н. Диагностическая нейрорадиология. М.: ИП «Т. М. Андреева», 2006; 1334 с.).

6. Trovimova TN. Neuroradiology. St. Petersburg: S-PBMAPS, 2009; 288 p. Russian (Трофимова Т. Н. Нейрорадиология. СПб.: СПбМАПО, 2009; 288 с.).

7. Trufanov TE, Fokin VA, Bagnenko SS, et al. Magnetic resonance imaging: A guide for doctors. St. Petersburg: Folio, 2007; 688 p. Russian (Труфанов Т. Е., Фокин В. А., Багненко С. С. и др. Магнитно-резонансная томография: руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2007; 688 с.).

8. Ilyasova EB, Chekhonatskaya ML, Priezzheva VN. Radiation diagnostics: a textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2016; 280 p. Russian (Илясова Е. Б., Чехонацкая М. Л., Приезжева В. Н. Лучевая диагностика: учеб. пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; 280 с.).

9. Garg RK, Sinha MK. Multiple ring-enhancing lesions of the brain. Journal of postgraduate medicine 2010; 56 (4): 307–16.

10. Schwartz KM, Erickson BJ, Lucchinetti C. Pattern of T2 hypointensity associated with ring-enhancing brain lesions can help to differentiate pathology. Neuroradiology 2006; (48): 143–9.

УДК 616.65–007.61–089 (048) Обзор

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРОСТАТЫ НА ОСНОВЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ДАННЫХ МЕЖДУНАРОДНЫХ МЕТААНАЛИЗОВ (ОБЗОР)

О. Б. Лоран *— ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, академик РАН, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии, профессор, доктор медицинских наук;* ***И. А. Чехонацкий*** *— ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, аспирант кафедры урологии и хирургической андрологии;* ***И. В. Лукьянов*** *— ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доцент кафедры урологии и хирургической андрологии, профессор, доктор медицинских наук.*

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF ENDOSCOPIC METHODS FOR SURGICAL TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA BASED ON THE RESULTS OF INTERNATIONAL META-ANALYSES DATA (REVIEW)

O. B. Loran *— Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Academician of RAS, Head of Department of Urology and Surgical Andrology, Professor, DSc;* ***I. A. Chekhonatsky*** *— Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Postgraduate Student of Department of Urology and Surgical Andrology;* ***I. V. Lukyanov*** *— Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Associate Professor of Department of Urology and Surgical Andrology, Professor, DSc.*

Дата поступления — 22.03.2021 г. Дата принятия в печать — 26.05.2021 г.

Лоран О. Б., Чехонацкий И. А., Лукьянов И. В. **Оценка эффективности эндоскопических методов хирургического лечения доброкачественной гиперплазии простаты на основе результатов данных международных метаанализов (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (2): 209–213.**

Представлен обзор сведений об эффективности современных эндоскопических методов хирургического лечения доброкачественной гиперплазии простаты. Дана характеристика положительных и отрицательных аспектов каждого метода. Обзор проведен на основе анализа баз данных: PubMed, eLibrary, библиотеки Cohrane, UpToDate, MEDLINE, Embase с 1991 по 2020 г. Количество проанализированных источников — 40.

Ключевые слова: гиперплазия простаты, хирургическое лечение, эндоскопия.

Loran OB, Chekhonatsky IA, Lukyanov IV. **Evaluation of the effectiveness of endoscopic methods for surgical treatment of benign prostatic hyperplasia based on the results of international meta-analyses data (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (2): 209–213.**

The article presents an overview of the data on the study of the effectiveness of modern endoscopic methods of surgical treatment of benign prostatic hyperplasia. The positive and negative aspects of each method are characterized. The review is based on the analysis of databases: PubMed, eLibrary, Cohrane Library, UpToDate, MEDLINE, Embase from 1991–2020 in the number of 40 sources.

Keywords: prostatic hyperplasia, surgical treatment, endoscopy.

Введение. Доброкачественная гиперплазия простаты (ДГП) — одно из наиболее распространенных урологических заболеваний, вызывающее симптомы нижних мочевых путей у пожилых людей [1]. Распространенность ДГП стремительно увеличивается после 40 лет, составляя более 90% к 90 годам [2] и значительно ухудшает качество жизни пациентов [3]. По различным оценкам, к 80-летнему возрасту каждый 4-й мужчина будет нуждаться в лечении по поводу гиперплазии простаты. Социальная значимость и актуальность этой проблемы подчеркивается демографическими исследованиями Всемирной организации здравоохранения, свидетельствующими о росте населения планеты в возрасте старше 60 лет, причем его темпы существенно опережают рост численности населения в целом. Указанная закономерность характерна и для нашей страны [4].

Спектр эндоскопических методик хирургического лечения ДГП крайне разнообразен. Кроме «традиционной», монополярной трансуретральной резекции, простаты (мТУРП) существует множество общепризнанных методов хирургического лечения для использования в клинической практике [5, 6]. Трансуретральная хирургия простаты основана на трех

Ответственный автор — Чехонацкий Илья Андреевич
Тел.: +7 (937) 8093630
E-mail: fax-1@yandex.ru

различных подходах: резекция, испарение (вапоризация) и энуклеация. Доступные инструменты для реализации описанных методик включают, помимо классической мТУРП, биполярную энергию, гольмиевый, тулиевый, диодный лазеры, фотовапоризацию и другие, менее изученные источники, энергии.

При анализе современных рекомендаций Европейского общества урологов эндоскопические методы хирургического лечения ДГП условно можно разделить на следующие группы: «классические методики», являющиеся золотым стандартом, такие как мТУРП; современные методики, эффективность которых доказана многочисленными рандомизированными исследованиями и метаанализами, к которым относится биполярная трансуретральная резекция простаты (бТУРП) и лазерные эндоскопические методы; устаревшие методики, эффективность которых достоверно уступает классическим и современным методикам, к которым можно отнести трансуретральную криодеструкцию, электроинцизию, лазерную коагуляцию простаты; экспериментальные методики, по эффективности которых в настоящий момент нет достаточного количества рандомизированных исследований и метаанализов, в частности малоинвазивная аденомэктомия, AquaBeam, TIND и многие другие [7, 8].

Монополярная трансуретральная резекция простаты является золотым стандартом эндоскопической хирургии ДГП, однако имеет до 20% тяжелых послеоперационных осложнений [7], обусловленных такими факторами, как изменения вследствие коагуляции или вапоризации тканей, что нередко затрудняет визуализацию и может привести к перфорации капсулы; трудность интраоперационной оценки количества резидуальной ткани аденомы, что, соответственно, повышает риск развития рецидива; ТУР-синдром, причиной возникновения которого является попадание орошающей жидкости в кровоток пациента при чрезмерной продолжительности операции [8]. Из всех эндоскопических методов хирургического лечения ДГП именно мТУРП является наиболее изученным, в связи с чем именно с эффективностью мТУРП научное общество чаще всего сравнивает эффективность других методов хирургического лечения ДГП [9, 10].

Частично недостатки мТУРП нивелирует бТУРП, применение которой началось в начале 2000-х гг. Принципиальным отличием би- от монополярного воздействия является то, что электрический ток не проходит через весь организм больного, а ограничивается расстоянием между электродами (активным и пассивным). Для создания разряда между электродами применяют электропроводящую среду (физиологический раствор или другие солевые растворы). При использовании этого оборудования температура ткани находится в диапазоне 40–700 °C; при использовании традиционных электрохирургических методов температура достигает 4000 °C. Стоит отметить, что наряду с мТУРП исследованию бТУРП также посвящено огромное количество метаанализов, результаты которых практически не различаются между собой, резюмируя преимущество бТУРП в отношении отсутствия ТУР-синдрома и меньшую кровопотерю и, соответственно, частоту гемотрансфузий [9–11].

Несмотря на наличие внушительного количества метаанализов и рандомизированных исследований, только в 2019 г. C.E. Alexander и соавт. [10] в выполненном метаанализе сделали заключение о том, что дальнейшее сравнение мТУРП и бТУРП нецелесообразно.

Биполярной трансуретральной энуклеации простаты (бТУЭП) посвящено гораздо меньше метаанализов по сравнению с бТУРП. S.W. Huang и соавт., сопоставляя в своем метаанализе резекцию, вапоризацию, энуклеацию, используя монополярную, биполярную энергию и лазерные методики, демонстрируют преимущество бТУЭП, равно как и других энуклеирующих методик в отношении максимальной скорости мочеиспускания и изменения шкалы IPSS [12]. G. Chaohui и соавт. [13], сравнивая биполярную энуклеацию и резекцию с лазерными методиками, не выявили преимуществ биполярной энуклеации ни в отношении функциональных результатов, ни в отношении послеоперационных осложнений. K.W. Xiao и соавт. [14], сравнивая бТУЭП с diode laser enucleation of the prostate (DiLEP), напротив, продемонстрировали преимущество DiLEP по количеству кровопотери, продолжительности катетеризации и ирритативной симптоматики после операции.

В отношении биполярной трансуретральной вапоризации простаты (бТУВП) также имеется ограниченное количество метаанализов. G. Chaohui и соавт. не выявили преимуществ бТУВП по сравнению с другими современными эндоскопическими методами [13]. Z. Xiaonan и соавт. провели метаанализ, сравнивающий бТУВП и мТУРП, в результате чего продемонстрировали, что бТУВП уступает мТУРП в отношении шкалы IPSS, максимальной скорости мочеиспускания и шкалы качества жизни QoL, однако этот метод более эффективен в отношении продолжительности катетеризации, госпитализации и обладает меньшим количеством послеоперационных осложнений [15]. M.L. Wroclawski в своем метаанализе, также соотнося бТУВП и мТУРП, получил похожие результаты [16].

DiLEP так же, как и другие энуклеационные методики, демонстрирует высокие показатели эффективности. S.W. Huang и соавт. в метаанализе подмечают, что DiLEP является одной из наиболее эффективных методик в отношении максимальной скорости мочеиспускания спустя 12 месяцев после операции, а в отношении других показателей показывает одни из лучших результатов [12]. G. Chaohui и соавт., напротив, в крупном метаанализе эндоскопических методов хирургического лечения ДГП не выявили описанных преимуществ DiLEP по сравнению с другими эндоскопическими методами [13].

X. Kai-Wen и соавт., сравнивая в метаанализе DiLEP и бТУРП, обнаружили бóльшую эффективность DiLEP в отношении интраоперационной кровопотери, продолжительности катетеризации и ирритативных послеоперационных явлений [17]. W. Li и соавт., сравнивая в метаанализе эффективность лазерной эндоскопической хирургии простаты представили преимущество DiLEP только в продолжительности катетеризации [18].

Diode laser vaporisation of the prostate (DiLVP) показывает одни из наиболее противоречивых результатов. S.W. Huang и соавт. в уже ранее упоминаемом крупном исследовании демонстрируют то, что по сопоставлению с другими современными эндоскопическими методиками DiLVP демонстрирует наихудшие результаты максимальной скорости мочеиспускания и снижения шкалы IPSS спустя 12 месяцев после операции и является одним из худших методов современной эндоскопической хирургии простаты [12]. F. Sun и соавт., сравнивая эффективность восьми

основных лазерных эндоскопических методов, напротив, показали эффективность DiLVP в отношении максимальной скорости мочеиспускания, снижения баллов шкалы IPSS, интраоперационной кровопотери, послеоперационных осложнений и продолжительности катетеризации [19].

Holmium laser enucleation of prostate (HoLEP) как хирургический метод лечения ДГП был впервые применен около 20 лет назад [20]. Гольмиевый лазер представляет собой импульсный лазер с длиной волны 2140 нм, который поглощается водой и водосодержащими тканями, что приводит к очень короткой глубине его проникновения в ткань — 0,4 мм [21, 22]. Вне зависимости от высокой стоимости оборудования и продолжительной кривой облучения, HoLEP является эффективным хирургическим методом лечения ДГП [23]. J. N. Cornu и соавт. [24] в своем метаанализе показали, что, несмотря на большую продолжительность времени операции, HoLEP в сравнении с мТУРП обладает меньшей кровопотерей, а следовательно, потребностью в гемотрансфузиях, меньшей продолжительностью катетеризации, что значительно сокращает время госпитализации. Кроме того, было обнаружено преимущество HoLEP и при оценке отдаленных функциональных результатов. J. Zhong и соавт. [25] в статистическом анализе, сравнивающим эффективность HoLEP и мТУРП, отметили, что HoLEP демонстрирует лучшие результаты в отношении хирургии простаты небольших объемов. S. Li и соавт. [26], сопоставляя HoLEP и мТУРП в метаанализе, также зафиксировали преимущества HoLEP в отношении продолжительности катетеризации, госпитализации и интраоперационной кровопотери. В отношении прочих показателей S. Li и соавт. также не выявили статистически значимых отличий. L. Yin и соавт. [27] в проведенном метаанализе, сравнивающим HoLEP и мТУРП, обозначили, что HoLEP показывает лучшие результаты и в отношении максимальной скорости мочеиспускания, шкалы IPSS. Q. Guo и соавт. [28] обнаружили преимущество в сроках, времени госпитализации и интенсивности кровопотери, сравнивая HoLEP и бТУРП. Что касается функциональных результатов, этими авторами отмечено, что HoLEP обладает лучшими показателями объема остаточной мочи, максимальной скорости мочеиспускания, шкалы IPSS. В частоте послеоперационных осложнений статистически значимых различий найдено не было. При этом X. Qian и соавт. [29], соотнося HoLEP с бТУРП, в метаанализе не выявили статистически значимых различий между этими методиками.

F. Sun и соавт. [19] в метаанализе 15 эндоскопических методов лечения ДГП (DiLEP, DiLVP, HoLEP, HoLRP, Nd: YAG, KTP/Nd: YAG, интерстициальная лазерная коагуляция, мТУРП, бТУРП, ФВП, PKEP, PKRP, TmLRP, TmLEP, ТУВП) показали, что HoLEP демонстрирует наилучшие показатели в отношении объема остаточной мочи, продолжительности катетеризации и госпитализации, а также обладает меньшими послеоперационными осложнениями, такими как недержание мочи, воспалительные осложнения и повторные острые задержки мочи. L. Peng и соавт. [20], сравнивая HoLEP с ФВП в метаанализе, определили, что HoLEP опережает фотовапоризацию простаты в отношении максимальной скорости мочеиспускания, шкалы IPSS, объема остаточной мочи, а также показывает достоверно меньшее количество послеоперационных осложнений.

Holmium laser resection of the prostate (HoLRP) обладает существенно меньшим объемом доказательной базы, по сравнению с HoLEP. W. Li и соавт. в метаанализе эффективности лазерных хирургических методов отметили, что HoLRP демонстрирует наилучшие функциональные результаты к 6 месяцам после операции, однако к 12 месяцам после операции уступает в эффективности HoLEP [18].

В серии крупных метаанализов основных современных эндоскопических методов хирургии простаты HoLRP не занимал лидирующих позиций в отношении эффективности и частоты послеоперационных осложнений [26–29].

Основным преимуществом лазера GreenLight являются его гемостатические свойства [30, 31]. Y. C. Zang и соавт. [32], анализируя эффективность photoselective vaporization of the prostate (PVP) GreenLight-лазером по сравнению с мТУРП, в метаанализе показали, что PVP демонстрирует меньшую продолжительность катетеризации и госпитализации, а также меньшее число таких осложнений, как перфорация капсулы, необходимость гемотрансфузий и рецидивирующая макрогематурия. В отношении продолжительности операции преимущество оказалось у мТУРП. В отношении других показателей Y. C. Zang и соавт. не выявили статистически значимых различий. M. Ding и соавт., [33] сравнивая эффективность PVP и мТУРП, получили схожие результаты. Однако при ФВП отмечены более короткая продолжительность катетеризации и госпитализации, меньшая кровопотеря и частота перфораций капсулы. Y. Zhou и соавт. [34], сравнивая в метаанализе эффективность PVP и мТУРП, также пришли к выводам, что PVP обладает меньшим периодом катетеризации и госпитализации, меньшей частотой перфораций капсулы, необходимости гемотрансфузии. Авторы показали, что продолжительность выполнения мТУРП статистически значимо ниже, чем PVP. Аналогичные результаты были получены и H. Ding и соавт. [35], с одной стороны. С другой стороны, S. Lai и соавт. [36] в метаанализе эффективности PVP и мТУРП не выявили статистически значимых различий в отношении функциональных результатов и основных послеоперационных осложнений вышеуказанных методик. Они определили, что PVP обладает наименьшим снижением предоперационного уровня гемоглобина, по сравнению с другими эндоскопическими методами, однако значительно уступает другим методикам в функциональных результатах в кратко- и долгосрочный периоды.

Thulium laser enucleation of the prostate (ThuLEP) является одним из наиболее современных лазерных методов эндоскопического лечения ДГП. X. Kai-Wen и соавт. в метаанализе эффективности тулиевой и гольмиевых лазерных методик продемонстрировали, что тулиевая энуклеация, по сравнению с гольмиевой, обладает меньшей продолжительностью и показывает лучшие функциональные результаты максимальной скорости мочеиспускания, объема остаточной мочи и снижения баллов шкалы IPSS. В отношении послеоперационных осложнений статистически значимых отличий выявлено не было [17]. Между тем F. Sun и соавт., в своем метаанализе лазерных методов хирургии простаты, не установили явных преимуществ ThuLEP в сопоставлении с другими лазерными эндоскопическими методиками [19].

Tulium laser resection of the prostate (TmLRP) также посвящена ограниченная серия метаанализов. Так, L. Zhuo и соавт. и H Jiang и Y. Zhou в метаана-

лизе эффективности TmLRP и мТУРП продемонстрировали, что TmLRP сопоставима с эффективностью и количеству послеоперационных осложнений с мТУРП, а в отношении снижения шкалы IPSS и максимальной скоростью мочеиспускания достоверно более эффективна [37, 38]. T. Kun и соавт., также соотнося в метаанализе TmLRP с мТУРП, показали, что TmLRP более эффективна в отношении продолжительности катетеризации, госпитализации, воспалительных послеоперационных осложнений, уступает мТУРП в продолжительности операции и статистически сопоставима в частоте других послеоперационных осложнений [39]. Z. Chenming и соавт., сравнивая в метаанализе TmLRP и бТУРП, обнаружили, что TmLRP показывает бóльшую эффективность в частоте интраоперационной кровопотери и шкалы QoL, однако уступает бТУРП в отношении максимальной скорости мочеиспускания, объема остаточной мочи, недержания мочи и частоте возникновения стриктур уретры [40].

Термин «малоинвазивная аденомэктомия» включает в себя такие эндоскопические методы, как роботическая и лапароскопическая аденомэктомия. Согласно современным рекомендациям Европейского общества урологов, малоинвазивная аденомэктомия не обладает достаточной доказательной базой и сейчас относится к группе экспериментальных методов хирургического лечения ДГП. Кроме того, в основных медицинских базах данных в настоящий момент отсутствуют метаанализы, исследующие роботическую или лапароскопическую аденомэктомию, а доказательная база представлена в основном нерандомизированными исследованиями.

Заключение. В настоящее время существует значительный спектр различных эндоскопических методов лечения ДГП. В отечественной литературе мы не встретили метаанализов, сравнивающих эффективность мТУРП, бТУРП, бТУЭП, бТУВП, DiLEP, DiLVP, HoLEP, HoLRP, ThuLEP, TmLRP, лапароскопической, роботической аденомэктомии или прочих эндоскопических методов хирургического лечения простаты.

Таким образом, представленные в настоящем обзоре литературы данные, основанные на результатах метаанализов международных исследований, свидетельствуют о необходимости более глубокого изучения проблемы и формированию персонифицированного подхода к выбору метода хирургического лечения ДГП.

Конфликт интересов отсутствует. Работа не имеет коммерческой заинтересованности, а также заинтересованности иных юридических или физических лиц.

References (Литература)

1. McConnell JD. The pathophysiology of benign prostatic hyperplasia. J Androl 1991; (12): 356–63.
2. Gu FL, Xia TL, Kong XT. Preliminary study of the frequency of benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer in China. Urology 1994; (44): 688–91.
3. Girman CJ, Jacobsen SJ, Tsukamoto T, et al. Health-related quality of life associated with lower urinary tract symptoms in four countries. Urology 1998; (51): 428–36.
4. Welch G, Weinger K, Barry MJ. Quality-of-life impact of lower urinary tract symptom severity: results from the Health Professionals Follow-up Study. Urology 2002; (59): 245–50.
5. Mordasini L, Di Bona C, Klein J, et al. 80-W GreenLight laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for treatment of benign prostatic obstruction: 5-year outcomes of a single-center prospective randomized trial. Urology 2018; (116): 144–9.
6. Liu Z, Li YW, Wu WR, Lu Q. Long-term clinical efficacy and safety profile of transurethral resection of prostate vs plasmakinetic resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. Urology 2017; (103): 198–203.
7. Tang Y, Li J, Pu C, et al. Bipolar transurethral resection versus monopolar transurethral resection for benign prostatic hypertrophy: a systematic review and meta-analysis. J Endourol 2014; 28 (9): 1107–14. DOI: 10.1089/end.2014.0188.
8. Inzunza G, Rada G, Majerson A. Bipolar or monopolar transurethral resection for benign prostatic hyperplasia? Medwave 2018; 18 (1): e7134. DOI: 10.5867/medwave. 2018.01.7134.
9. Pas'ko VG, Rudenko MI, Andryushkin VN, Vorobeychuk AN. Anesteziologicheskoe obespechenie ehndoskopicheskikh urologicheskikh vmeshatel'stv. URL: http://docplayer.ru/27273145-Anesteziologicheskoe-obespechenie-endoskopicheskih-urologicheskih-vmeshatelstv.html (14 Apr 2019). Russian (Пасько В.Г., Руденко М.И., Андрюшкин В.Н., Воробейчук А.Н. Анестезиологическое обеспечение эндоскопических урологических вмешательств. URL: http:// docplayer.ru/27273145-Anesteziologicheskoe-obespechenieendoskopicheskih-urologicheskih-vmeshatelstv.html (дата обращения: 14.04.2019).
10. Alexander CE, Scullion MM, Omar MI, et al. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic obstruction. Meta-Analysis. Cochrane Database Syst Rev 2019; 12 (12): CD009629. DOI: 10.1002/14651858.CD009629.pub4.
11. Muhammad IO, Thomas BL, Cameron EA, et al. Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of bipolar compared with monopolar transurethral resection of the prostate (TURP). BJU Int 2014; 113 (1): 24–35. DOI: 10.1111/bju.12281.
12. Huang SW, Tsai CY, Tseng CS, et al. Comparative efficacy and safety of new surgical treatments for benign prostatic hyperplasia: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2019; (367): l5919. DOI: 10.1136/bmj.l5919.
13. Chaohui G, Zhou N, Gurung P. Lasers versus bipolar technology in the transurethral treatment of benign prostatic enlargement: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. World J Urol 2020; (38): 907–18.
14. Xiao KW, Zhou L, He Q, et al. Transurethral endoscopic enucleation of the prostate using a diode laser versus bipolar plasmakinetic for benign prostatic obstruction: A meta-analysis. Lasers Med Sci 2020; 35 (5): 1159–69. DOI: 10.1007/s10103-020-02949-9.
15. Xiaonan Z, Xin H, Dehong C, et al. Comparison of short-term outcomes between button-type bipolar plasma vaporization and transurethral resection for the prostate: a systematic review and meta-analysis. Int J Med Sci 2019; 16 (12): 1564–72. DOI:10.7150/ijms.38618.
16. Wroclawski ML, Carneiro A, Rodrigo DMA, et al. 'Button type' bipolar plasma vaporisation of the prostate compared with standard transurethral resection: a systematic review and meta-analysis of short-term outcome studies. BJU Int 2016; 117 (4): 662–8. DOI: 10.1111/bju.13255.
17. Kai-Wen X, Liang Z, Qing H, et al. Enucleation of the prostate for benign prostatic hyperplasia thulium laser versus holmium laser: a systematic review and meta-analysis. Lasers Med Sci 2019; 34 (4): 815–26. DOI: 10.1007/s10103-018-02697-x.
18. Li W, Qiu-Yan Y, Yan L, et al. Efficacy and safety of laser surgery and transurethral resection of the prostate for treating benign prostate hyperplasia: a network meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev 2016; 17 (9): 4281–8.
19. Sun F, Sun X, Shi Q, Zhai Y. Transurethral procedures in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of effectiveness and complications. Medicine (Baltimore) 2018; 97 (51): e13360. DOI: 10.1097/MD.0000000000013360.
20. Peng L, Zheng XN, Wu JP, et al. Holmium laser technologies versus photoselective GreenLight vaporization for patients with benign prostatichyperplasia: a meta-analysis. Lasers Med Sci 2020; 35 (7): 1441–50.
21. Mottet N, Anidjar M, Bourdon O, et al. Randomized comparison of transurethral electroresection and holmium: YAG laser vaporization for symptomatic benign prostatic hyperplasia. J Endourol 1999; 13 (2): 127–30.
22. Kahokehr AA, Gilling PJ. Which laser works best for benign prostatic hyperplasia? Curr Urol Rep 2013; 14 (6): 614–9.

23. Marien T, Kadihasanoglu M, Miller NL. Holmium laser enucleation of the prostate: patient selection and perspectives. Res Rep Urol 2016; (8): 181–92.

24. Cornu JN, Ahyai S, Bachmann A, et al. A systematic review and meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic obstruction: an update. Eur Urol 2015; 67 (6): 1066–96.

25. Zhong J, Feng Z, Peng Y, Liang H. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety following holmium laser enucleation of prostate and transurethral resection of prostate for benign prostatic hyperplasia. Urology 2019; (131): 14–20.

26. Li S, Zeng XT, Ruan XL, et al. Holmium laser enucleation versus transurethral resection in patients with benign prostate hyperplasia: an updated systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. PLoS One 2014; 9 (7): e101615. DOI: 10.1371/journal.pone.0101615.

27. Yin L, Teng J, Huang CJ, et al. Holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Endourol 2013; 27 (5): 604–11.

28. Guo Q, Xiao Y, Li JW, et al. Safety and effect of transurethral holmium laser enucleation of the prostate versus bipolar transurethral plasmakinetic prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis. National journal of andrology 2016; 22 (10): 914–22.

29. Qian X, Liu H, Xu D, et al. Functional outcomes and complications following B-TURP versus HoLEP for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a review of the literature and meta-analysis. Aging Male 2017; 20 (3): 184–91.

30. Zou Z, Xu A, Zheng S, et al. Dual-centre randomized-controlled trial comparing transurethral endoscopic enucleation of the prostate using diode laser vs. bipolar plasmakinetic for the treatment of LUTS secondary of benign prostate obstruction: 1-year follow-up results. World journal of urology 2018; 36 (7): 1117–26.

31. Feng L, Zhang D, Tian Y, Song J. Thulium laser enucleation versus plasmakinetic enucleation of the prostate: a randomized trial of a single center. Journal of endourology/Endourological Society 2016; 30 (6). DOI:10.1089/end.2015.0867.

32. Zang YC, Deng XX, Yang DR, et al. Photoselective vaporization of the prostate with GreenLight 120-W laser versus transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. Lasers Med Sci 2016; 31 (2): 235–40. DOI: 10.1007/s10103-015-1843-1.

33. Ding M, Nian YQ, Hu SB, et al. Safety and effectiveness of Green Light 120-W laser photoselective vaporization of the prostate for benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis. Zhonghua Nan Ke Xue 2015; 21 (7): 646–54.

34. Zhou Y, Xue B, Mohammad NA, et al. GreenLight high-performance system (HPS) 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of the published results of randomized controlled trials. Lasers Med Sci 2016; 31 (3): 485–95. DOI: 10.1007/s10103-016-1895-x.

35. Ding H, Du W, Lu ZP, et al. Photoselective green-light laser vaporisation vs. TURP for BPH: meta-analysis. Asian J Androl 2012; 14 (5): 720–5.

36. Lai S, Peng P, Diao T, et al. Comparison of photoselective green light laser vaporisation versus traditional transurethral resection for benign prostate hyperplasia: an updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and prospective studies. BMJ Open 2019; 9 (8): e028855. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-028855.

37. Zhuo L, Ping C, Jun W, et al. The impact of surgical treatments for lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia on male erectile function: a systematic review and network meta-analysis. Medicine 2016; 95 (24): e3862. DOI: 10.1097/MD.0000000000003862.

38. Jiang H, Zhou Y. Safety and efficacy of thulium laser prostatectomy versus transurethral resection of prostate for treatment of benign prostate hyperplasia: a meta-analysis. Low Urin Tract Symptoms 2016; 8 (3): 165–70. DOI: 10.1111/luts.12092.

39. Kun T, Zhengli X, Ding X, et al. Early outcomes of thulium laser versus transurethral resection of the prostate for managing benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. J Endourol 2014; 28 (1): 65–72. DOI: 10.1089/end.2013.0404.

40. Chenming Z, Huan Y, Zhiqiang C, et al. Thulium laser resection versus plasmakinetic resection of prostates in the treatment of benign prostate hyperplasia: a meta-analysis. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2016; 26 (10): 789–98. DOI: 10.1089/lap.2016.0044.

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

УДК 616-08-039.75:34 Обзор

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ОРГАНИЗАЦИИ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В РОССИИ (ОБЗОР НОРМАТИВНЫХ АКТОВ)

А. А. Дубгорин *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения (с курсами правоведения и истории медицины);* ***Е. В. Коваленко*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, старший преподаватель кафедры общественного здоровья и здравоохранения (с курсами правоведения и истории медицины);* ***Д. Д. Балакина*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения (с курсами правоведения и истории медицины);* ***Ю. Г. Анников*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения (с курсами правоведения и истории медицины).*

PROBLEMS AND PROSPECTS FOR THE ORGANIZATION OF PALLIATIVE CARE IN RUSSIA (REVIEW OF REGULATORY ACTS)

A. A. Dubgorin *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Postgraduate Student of Department of Health Organization and Public Health (with the courses of Law and History of Medicine);* ***E. V. Kovalenko*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Senior Lecturer of Department of Health Organization and Public Health (with the courses of Law and History of Medicine);* ***D. D. Balakina*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Postgraduate Student of Department of Health Organization and Public Health (with the courses of Law and History of Medicine);* ***Yu. G. Annikov*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Postgraduate Student of Department of Health Organization and Public Health (with the courses of Law and History of Medicine).*

Дата поступления — 7.04.2021 г. Дата принятия в печать — 26.05.2021 г.

Дубгорин А. А., Коваленко Е. В., Балакина Д. Д., Анников Ю. Г. **Проблемы и перспективы организации паллиативной медицинской помощи в России (обзор нормативных актов). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (2): 214–220.**

Цель настоящего исследования заключается в выявлении существующих организационных проблем и определении возможных перспектив развития системы паллиативной медицинской помощи (ПМП) Российской Федерации. Проанализированы 10 основополагающих действующих нормативных правовых актов, регламентирующих осуществление ПМП на территории Российской Федерации за период 2011–2020 гг. За указанный период проведена систематизация патологических состояний, при которых пациенты нуждаются в оказании ПМП, конкретизирован порядок действий медицинских работников при ее оказании. Сформировано нормативно-правовое обеспечение для планомерного расширения объемов оказания паллиативной помощи в амбулаторных условиях, в том числе на дому. Выявлены проблемы подготовки специалистов по паллиативной помощи, а также доступности ПМП для населения по причине ограничения перечня медицинских показаний. Основные перспективы развития — расширение показаний к ПМП, подготовка программ ординатуры для врачей паллиативной помощи, синхронизация нормативных актов, приоритетное развитие региональной инфраструктуры, расширение взаимодействия с немедицинскими организациями.

Ключевые слова: нормативно-правовое обеспечение, паллиативная (медицинская) помощь, порядки оказания медицинской помощи, медикализация.

Dubgorin AA, Kovalenko EV, Balakina DD, Annikov YuG. **Problems and prospects for the organization of palliative care in Russia (review of regulatory acts). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (2): 214–220.**

The purpose of the study is to identify existing organizational problems and determine possible perspectives for the development of the palliative care system in the Russian Federation. 10 fundamental current regulatory legal acts the implementation of palliative care in the Russian Federation have been analyzed during the period from 2011 till 2020. The systematization of pathological conditions in which patients need the provision of palliative medical care was carried out, the procedure for the actions of medical workers during its provision was concretized. A regulatory framework has been formed for the systematic expansion of the volume of palliative care in outpatient settings, including at home. The problem of training specialists in palliative care was identified, as well as the problem of accessibility of primary care for the population due to the limited list of medical indications. The main development prospects are the expansion of indications for primary care, the preparation of residency programs for palliative care physicians, the synchronization of regulations, the priority development of regional infrastructure, and the expansion of interaction with non-medical organizations.

Keywords: regulatory support, palliative (medical) care, procedures for the provision of medical care, medicalization.

Введение. Паллиативная помощь признана Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1986 г., а в 2014 г. была подписана первая в истории глобальная резолюция ВОЗ 67.19, получившая название «Укрепление паллиативной помощи». Согласно данным ВОЗ, потребность в паллиативной помощи как никогда высока и стремительно растет по причине старения населения мира, роста заболеваемости онкологическими и другими хроническими заболеваниями, а также недавнего появления COVID-19 [1]. Острую потребность в паллиативной помощи ежегодно испытывают порядка 40 млн человек по всему миру. Из всех нуждающихся доступ к данным медицинским услугам имеют не более 14% [2]. Данное несоответствие также подтверждено в «Глобальном атласе паллиативной помощи в конце жизни», впервые опубликованном ВОЗ совместно со Всемирным альянсом по паллиативной помощи. На момент публикации атласа в 2014 г. паллиативная помощь была внедрена в систему здравоохранения только в 20 из 194 стран мира [3]. Обширное исследование потребности и доступности паллиативной помощи во всем мире было опубликовано во втором издании Глобального атласа в 2020 г.: из 194 стран только 50% сообщили о существовании паллиативной помощи в рамках действующей национальной политики. Доступность услуг паллиативной помощи во всем мире все еще ограничена: 39% стран заявили об общей доступности (охватывающей не менее 50% нуждающихся пациентов) первичной медико-санитарной помощи и 40% — об оказании помощи на дому. Несмотря на достигнутый прогресс в удовлетворении потребности в паллиативной помощи во всех странах, проблема ограничения доступа данного вида помощи для населения остается неприемлемой [1].

Цель исследования — выявление существующих организационных проблем и определение перспектив развития системы паллиативной медицинской помощи в Российской Федерации.

Проанализированы 10 основополагающих действующих нормативных правовых актов (табл. 1), регламентирующих осуществление ПМП на территории Российской Федерации, за период 2011–2020 гг.

Таблица 1

Основные области правового регулирования нормативных актов, регламентирующих оказание паллиативной медицинской помощи, в 2011–2020 гг.

Нормативный документ	Область правового регулирования
Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»	Основание для существования ПМП как самостоятельного вида помощи. Определение видов ПМП, порядка взаимодействия осуществляющих ее организаций. Закрепление возможности ПМП на дому, особенности при ее оказании
Постановление Правительства РФ от 7 декабря 2019 г. №1610 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов»	Определение перечня видов, форм и условий предоставления ПМП. Финансирование
Постановление Правительства РФ от 28 декабря 2020 г. №2299 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов»	
«План мероприятий («дорожная карта») «Повышение качества и доступности паллиативной медицинской помощи» до 2024 года» (утв. Правительством РФ 28 июля 2020 г. №6551п-П12)	Финансирование
Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. №1183н «Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников»	Подготовка специалистов по паллиативной помощи
Приказ Минтруда России от 22 июня 2018 г. №409н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач по паллиативной медицинской помощи»»	
Приказ Минздрава России от 10 июля 2019 г. №505н «Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законному представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи»	Организация ПМП на дому
Приказ Министерства здравоохранения РФ от 3 октября 2019 г. №831 «Об утверждении ведомственной целевой программы «Развитие системы оказания паллиативной медицинской помощи»»	Финансирование
Приказ Минздрава России от 31 мая 2019 г. №348н «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому»	Организация ПМП на дому
Приказ Минздрава России №345н, Минтруда России №372н от 31 мая 2019 г. «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья»	Определение перечня видов, форм и условий предоставления ПМП. Организация ПМП на всех этапах ее оказания, определение порядка взаимодействия осуществляющих данный вид помощи организаций, а также требования к ним

Ответственный автор — Дубгорин Антон Александрович
Тел.: +7 (927) 9164342
E-mail: Anton.dubgorin@yandex.ru

Поиск нормативных актов проводился путем использования баз данных справочно-правовых систем «КонсультантПлюс» и «Гарант».

Результаты. Базовым для нормативного регулирования системы ПМП в Российской Федерации является Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан». Закон определяет ПМП как самостоятельный вид помощи, гарантирует бесплатное ее оказание для населения. Согласно тексту закона, ПМП представляет собой непрерывный единый процесс, состоящий из медицинских манипуляций, мероприятий психологической поддержки и общего ухода за пациентом. Первостепенная цель паллиативной помощи — улучшение качества жизни пациентов с хроническими заболеваниями путем облегчения боли и других тяжелейших проявлений патологических процессов. Закон определяет формирование паллиативной первичной (включающей в себя доврачебную и врачебную) и специализированной медицинской помощи. Концептуальное разделение на первичную и специализированную паллиативную помощь позволило регламентировать возможность оказания ПМП в амбулаторных условиях, в том числе на дому, в условиях круглосуточного и дневного стационаров. Закреплена возможность взаимодействия медицинских организаций (МО) с религиозными, социальными структурами с целью улучшения качества жизни пациентов путем предоставления мер социальной, психологической и духовной поддержки в рамках оказания ПМП. Конкретизирован порядок действий медицинских работников при невозможности волеизъявления пациента или отсутствии его законного представителя, который наделяет правом принятия решения о необходимом медицинском вмешательстве врачебную комиссию (ВК) МО, а при невозможности организации ее работы — консилиум врачей. В отдельных ситуациях допускается принятие решения лечащим (дежурным) врачом с подробным отчетом в документации и руководству МО. Определена возможность передачи пациенту медицинских изделий, предназначенных для обеспечения жизнедеятельности организма человека, с целью использования их на дому [4]. Приказ Минздрава России №505н регламентирует механизм передачи пациенту медицинских изделий, необходимых для поддержания функционирования организма человека в домашних условиях. Медицинские изделия предоставляются по решению ВК МО, оказывающей ПМП в амбулаторных условиях, в случае выявления медицинских показаний для использования данных изделий на дому [5]. Перечень медицинских изделий, передаваемых пациенту, утвержден приказом Минздрава России №348 [6].

На основании Федерального закона №323 утвержден совместный межведомственный приказ Министерства здравоохранения РФ и Министерства труда и социальной защиты РФ №345н/372н «Об утверждении Положения…», регламентирующего оказание ПМП взрослым и детям. Данным положением определяется порядок взаимодействия организаций различного профиля, что обеспечивает преемственность в рамках реализации ПМП (рис. 1), а также, в частности, в приложении 1 утверждается список нозологий, состояний и медицинских показаний, требующих оказания ПМП взрослым пациентам и п. 6 приложения — детям (табл. 2).

Определение потребностей пациента в оказании ПМП происходит путем сравнения тяжести состояния пациента и предложенных в положении медицинских показаний (рис. 2).

В положении указано, что представленные критерии не являются исчерпывающими: данное условие позволяет медицинским работникам определять потребность пациентов в паллиативной помощи самостоятельно, но субъективно, без дополнительных ссы-

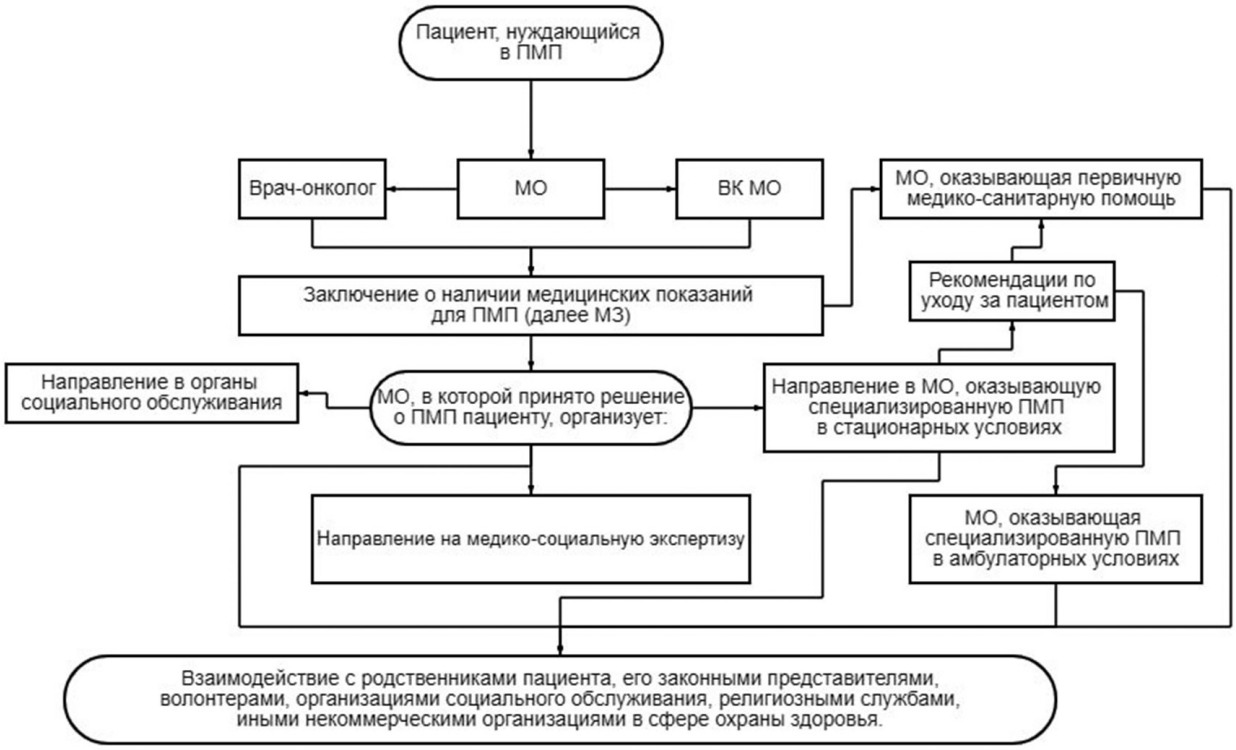


Рис. 1. Порядок взаимодействия организаций в рамках оказания паллиативной медицинской помощи

Таблица 2

Групповая классификация медицинских показаний для оказания паллиативной медицинской помощи

№	Группы медицинских показаний к оказанию ПМП взрослым:
1	Общие медицинские показания для ПМП*
2	ПМП при различных формах злокачественных новообразований
3	ПМП при различных формах деменции, в том числе болезни Альцгеймера
4	ПМП при тяжелых необратимых последствиях нарушений мозгового кровообращения
5	ПМП при болезнях органов кровообращения
6	ПМП при болезнях органов дыхания
7	ПМП при почечной недостаточности
8	ПМП при болезнях печени
9	ПМП при дегенеративных заболеваниях нервной системы
10	ПМП для пациентов с социально значимыми инфекционными заболеваниями в терминальной стадии
№	Группы медицинских показаний к оказанию ПМП детям:
1	ПМП при распространенных и метастатических формах злокачественных новообразований, при невозможности достичь клинико-лабораторной ремиссии
2	ПМП при поражении нервной системы врожденного или приобретенного характера
3	ПМП при неоперабельных врожденных пороках развития
4	ПМП на поздних стадиях неизлечимых хронических прогрессирующих соматических заболеваний, в стадии субкомпенсации и декомпенсации жизненно важных систем, нуждающиеся в симптоматическом лечении и уходе
5	ПМП при последствиях травм и социально значимых заболеваний, сопровождающихся снижением (ограничением) функции органов и систем, с неблагоприятным прогнозом

Примечание: * — является базовой в определении потребности ПМП для пациента.

лок на какой-либо нормативный документ. Подобные ситуации, когда индивидуальные качества врача влияют на его решения по выбору тактики ведения пациента, могут нести дополнительные риски возможного ограничения доступности ПМП для населения.

Основанием для оказания ПМП является заключение о наличии медицинских показаний к осуществлению данного вида помощи пациенту. В случае выявления злокачественного заболевания данное заключение выдает врач-онколог или врач-терапевт

Рис. 2. Пример тактики определения медицинских показаний к осуществлению паллиативной медицинской помощи при тяжелых необратимых последствиях нарушений мозгового кровообращения

Таблица 3

Сравнение средних нормативов объема паллиативной медицинской помощи за период 2014–2023 гг.

Норматив для паллиативной медицинской помощи (в перерасчете на 1 жителя в год)	Утвержденный плановый период, год									
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Стационарные условия	0,092	0,112	0,115	0,092						
Амбулаторные условия	—					0,008	0,0085	0,026	0,028	0,03
Посещения на дому патронажными выездными бригадами	—					0,001	0,0015	0,0026	0,0072	0,03
Дневной стационар*	—					0,004				

Примечание: * — включая случаи оказания ПМП.

(на основании заключения онколога), в остальных ситуациях — ВК или консилиум врачей. Регламентирован состав ВК, включающий специалиста по медицинской реабилитации, врача — анестезиолога-реаниматолога и/или пульмонолога (при необходимости респираторной поддержки), гериатра (для пациентов после 75 лет). Закреплена возможность привлечения необходимых специалистов для принятия решений по поводу оказания паллиативной помощи. Положение содержит 38 приложений, которые определяют требования к осуществлению паллиативной помощи: стандарты оснащения, рекомендуемые штатные нормативы, регулирование деятельности структурных подразделений, перечень специализированных организаций, имеющих законные основания для оказания ПМП [7]. Положение предписывает оказание ПМП медицинскими работниками, прошедшими обучение по данной дисциплине. В 2018 г. приказом Минтруда России №409н был утвержден профессиональный стандарт «Врач по паллиативной медицинской помощи», в котором сформулированы необходимые знания и умения, профессиональные компетенции и непосредственные трудовые функции врача — специалиста по ПМП. Профстандарт определил направление для профессионального развития специалистов в рамках осуществления ПМП [8]. Необходимо отметить, что Номенклатура должностей медицинских и фармацевтических работников отражает существующую должность, однако в Перечне специальностей подготовки высшего образования отсутствует квалификация, позволяющая обучать профильных специалистов по паллиативной помощи [9, 10].

Одним из механизмов практической реализации концепции ПМП является целевая программа «Развитие системы оказания паллиативной медицинской помощи», главная цель которой заключается в повышении доступности и качества ПМП в амбулаторных условиях с помощью дополнительного субсидирования регионов с целью улучшения материально-технической базы МО [11]. Программа рассчитана до 2024 г., включает в себя несколько основных направлений: обеспеченность наркотическими и психотропными средствами, обеспеченность паллиативными койками, увеличение посещений специалистами паллиативной помощи в амбулаторных условиях, а также усиление мониторинга за оказанием ПМП. Программа призвана снизить количественную нагрузку на стационарный сегмент путем развития амбулаторных и стационарозамещающих технологий.

Оказание ПМП входит в Программу государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи, которая регламентирует условия ее оказания, финансирование, а также определяет средние нормативы объема помощи в перерасчете на одного жителя в год (табл. 3).

В ходе сравнения программ государственных гарантий за период 2014–2023 гг. [12–16] отмечается тенденция увеличения средних нормативов оказания ПМП в амбулаторных условиях, в том числе на дому, что полностью соответствует цели повышения доступности данного вида медицинской помощи и действующим федеральным программам [11, 17].

Система ПМП в Российской Федерации законодательно получила развитие с 2011 г., когда паллиативная помощь была определена как самостоятельный вид медицинской помощи. Была разработана принципиально новая концепция интегративного подхода к паллиативному пациенту, но первые нормативные правовые акты имели целый ряд спорных вопросов, являясь причиной многочисленных научных дискуссий, послуживших отправной точкой для решения многих организационных проблем [18–20]. Так, за анализируемый период 2011–2020 гг. проведена систематизация патологических состояний, при которых пациенты нуждаются в оказании ПМП, конкретизирован порядок действий медицинских работников при ее оказании. При этом перечень медицинских показаний к оказанию ПМП не является исчерпывающим, что предполагает возможность спорных ситуаций, которые могут привести к ограничению доступности помощи для пациентов. Отсутствие ограничений в медицинских показаниях для ПМП — это возможность помощи большему числу нуждающихся, в то же время существует опасность принятия врачом неверного решения по причине лимитированного списка показаний и нозологий. Дополнительного коллегиального обсуждения требует список нозологий, требующих ПМП. В частности, заболевания эндокринной системы не отражены в списке медицинских показаний ПМП по группам заболеваний.

Было положено начало для решения проблемы медикализации паллиативной помощи — развитие данного вида помощи учитывает междисциплинарный подход, включающий не только медицинскую, но также социальную и психологическую помощь. Отмечаем, что последующее развитие нормативно-правового обеспечения, гармонизация нормативных актов — приоритетная задача в рамках организации ПМП наряду с развитием соответствующей инфраструктуры в субъектах РФ и подготовкой специализированных кадров [11, 17]. Организационные проблемы осуществления ПМП и возможные пути их преодоления представлены в табл. 4.

Заключение. За период 2011–2020 гг. произошли существенные позитивные организационные изменения: предложен перечень нозологий и патологических состояний, требующих оказания ПМП, конкрети-

Таблица 4

Организационные проблемы предоставления паллиативной медицинской помощи

Организационная проблема	Возможный путь преодоления
Проблема подготовки специалистов по паллиативной помощи	Разработка и внедрение программы обучения специалистов по паллиативной помощи в рамках подготовки кадров высшей квалификации по программам ординатуры. Укрупнение учебного блока по ПМП в рамках программ специалитета медицинских вузов
Ограничение доступности паллиативной помощи для населения по причине лимитированного списка нозологий и патологических состояний	Дополнение перечня медицинских показаний для оказания ПМП. Расширение списка нозологий, требующих ПМП. Синхронизация текста основных регламентирующих документов
Медикализация паллиативной помощи	Практическое увеличение доли социального аспекта в рамках оказания паллиативной помощи

зирован порядок действий медицинских работников при ее осуществлении, утверждена возможность взаимодействия МО с религиозными, социальными структурами с целью улучшения качества жизни пациентов. Сформировано нормативно-правовое обеспечение для повышения доступности ПМП в амбулаторных условиях, в том числе на дому.

Выявлены проблемы подготовки специалистов по паллиативной помощи, а также доступности ПМП для населения по причине ограничения перечня медицинских показаний. Основные перспективы развития — расширение показаний к оказанию ПМП, подготовка программ ординатуры для врачей паллиативной помощи, синхронизация нормативных актов, приоритетное развитие региональной инфраструктуры, расширение взаимодействия с немедицинскими организациями.

Конфликт интересов отсутствует.

References (Литература)

1. WHO: Global atlas of palliative care, 2nd Ed. London, 2020. URL: http://www.thewhpca.org/resources/global-atlas-on-end-of-life-care (12 May 2021).
2. Palliative medical care. Bulletin of the information WHO of 19 Feb 2018: 402. URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs402/ru/(15 Apr 2021).
3. WHO: Global atlas on palliative care at the end of life. London, 2014. URL: http://www.thewhpca.org/resources/category/global-atlas-of-palliative-care-at-the-end-of-life (15 Apr 2021).
4. Federal Law of 21 Nov 2011 №323-FZ «On the basics of protecting the health of citizens in the Russian Federation» Russian (Федеральный закон от 21 нояб. 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»).
5. Order of the Ministry of Health of Russia of 10 July 2019 №505n «On approval of the Procedure for the transfer from a medical organization to a patient (his legal representative) of medical devices intended to maintain the functions of organs and systems of the human body, for use at home in the provision of palliative care» Russian (Приказ Минздрава России от 10 июля 2019 г. №505н «Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законному представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи»).
6. Order of the Ministry of Health of Russia of 31 May 2019 №348n «On approval of the list of medical devices intended to maintain the functions of organs and systems of the human body, provided for use at home». Russian (Приказ Минздрава России от 31 мая 2019 г. №348н «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому»).
7. Order of the Ministry of Health of Russia №345n, Ministry of Labor of Russia №372n of 31 May 2019 «On approval of the Regulation on the organization of the provision of palliative care, including the procedure for interaction between medical organizations, social service organizations and public associations, other non-profit organizations operating in the field of health protection». Russian (Приказ Минздрава России №345н, Минтруда России №372н от 31 мая 2019 г. «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья»).
8. Order of the Ministry of Labor of Russia of 22 Jun 2018 №409n «On the approval of the professional standard «The Doctor of palliative care» Russian (Приказ Минтруда России от 22 июня 2018 г. №409н «Об утверждении профессионального стандарта “Врач по паллиативной медицинской помощи”»).
9. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 20 Dec 2012 №1183n «On approval of the Nomenclature of positions of medical workers and pharmaceutical workers» Russian (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 дек. 2012 г. №1183н «Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников»).
10. Order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation of 12 Sept 2013 №1061 «On approval of the lists of specialties and areas of training for higher education» Russian (Приказ Министерства образования и науки Российской Федерации от 12 сент. 2013 г. №1061 «Об утверждении перечней специальностей и направлений подготовки высшего образования»).
11. Order of health care of the Russian Federation of 3 Oct 2019 №831 (as amended on 22 Nov 2019) «On approval of the service program» Development of the system for the provision of palliative care. Russian (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 3 окт. 2019 г. №831 (в ред. от 22 нояб. 2019 г.) «Об утверждении ведомственной целевой программы «Развитие системы оказания паллиативной медицинской помощи»»).
12. Decree of the Government of the Russian Federation of 18 Oct 2013 № 932 (as amended on 05.29.2014) «On the program of state guarantees for the provision of free medical care to citizens for 2014 and for the planning period of 2015 and 2016» Russian (Постановление Правительства РФ от 18 окт. 2013 г. №932 в (в ред. от 29 мая 2014 г.) «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов»).
13. Decree of the Government of the Russian Federation of December 19, 2016 №1403 «On the Program of State Guarantees of Free Provision of Medical Care to Citizens for 2017 and for the Planning Period of 2018 and 2019» Russian (Постановление Правительства РФ от 19.12.2016 №1403 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов»)
14. Resolution of the Government of the Russian Federation of 12 Apr 2019 №440 «On Amendments to the Program of State Guarantees of Free Provision of Medical Care to Citizens for 2019 and for the Planning Period of 2020 and 2021» Russian (Постановление Правительства РФ от 12 апр. 2019 №440 «О внесении изменений в Программу государственных га-

рантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов»).

15. Decree of the Government of the Russian Federation of 7 Dec 2019 №1610 (revised from 05.06.2020) «On the Program of State Guarantees of Free Provision of Medical Care to Citizens for 2020 and for the Planning Period of 2021 and 2022». Russian (Постановление Правительства РФ от 7 дек. 2019 г. №1610 (с изм. и доп. от 5 июня 2020 г.) «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов»).

16. Decree of the Government of the Russian Federation of 28 Dec 2020 №2299 (revised from 11 March 2021) «On the Program of State Guaranteed Provision of Medical Aid to Citizens for 2021 and for the Planning Period of 2022 and 2023» Russian (Постановление Правительства РФ от 28 дек. 2020 г. №2299 (с изм. и доп. от 11 марта 2021 г.) «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов»).

17. “Action Plan (‘Roadmap’) ‘Improving the quality and availability of palliative care’ until 2024” (approved by the Government of the Russian Federation 28 Jul 2020 №6551p-P12). Russian «План мероприятий («дорожная карта») «Повышение качества и доступности паллиативной медицинской помощи» до 2024 года» (утв. Правительством РФ 28 июля 2020 г. №6551п-П12)).

18. Krom IL, Yerugina MV, Andriyanova EA, Shmerkevich AB. Medicalizaition as a risk factor of palliative care institutionalization in Russia. Bioethics 2017; 10 (2): 50–2. Russian (Кром И.Л., Еругина М.В., Андриянова Е.А., Шмеркевич А.Б. Медикализация как фактор риска институционализации паллиативной помощи в России. Биоэтика 2017; 10 (2): 50–2).

19. Krom IL, Erugina MV, Shmerkevich AB, et al. Objectification of palliative care strategies for patients with chronic diseases in the context of a regional model. Sociology of Medicine 2017; 16 (1): 62–4. Russian (Кром И.Л., Еругина М.В., Шмеркевич А.Б. и др. Объективизация стратегий паллиативной помощи больным хроническими заболеваниями в контексте региональной модели. Социология медицины 2017; 16 (1): 62–4).

20. Kaletskiy EG. Modern problems of providing palliative care in the Russian Federation to patients in need of pain relief. Medical Law: Theory and Practice 2015; 2 (2): 115–20. Russian (Калецкий Е.Г. Современные проблемы оказания паллиативной медицинской помощи в Российской Федерации пациентам, нуждающимся в обезболивании. Медицинское право: теория и практика 2015; 2 (2): 115–20).

УДК 616.53–002.25–036.2 Обзор

ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ И ПОДРОСТКАМ С УГРЕВОЙ БОЛЕЗНЬЮ (ОБЗОР)

Л.О. Голикова *— ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, аспирант кафедры общественного здоровья, здравоохранения, гигиены и эпидемиологии;* ***Ю.Е. Антоненков*** *— ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, доцент кафедры физической и реабилитационной медицины, гериатрии, доцент, доктор медицинских наук.*

THE PROBLEMS OF MEDICAL CARE ORGANIZATION FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ACNE (REVIEW)

L.O. Golikova *— Voronezh State Medical University n. a. N.N. Burdenko, Postgraduate Student of Department of Public Health, Health Care, Hygiene and Epidemiology;* ***Yu.E. Antonenkov*** *— Voronezh State Medical University n. a. N.N. Burdenko, Associate Professor of Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Geriatrics, Associate Professor, DSc.*

Дата поступления — 15.02.2021 г. Дата принятия в печать — 26.05.2021 г.

Голикова Л.О., Антоненков Ю.Е. **Проблемы организации медицинской помощи детям и подросткам с угревой болезнью (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (2): 220–225.**

В обзоре проанализированы научные работы по вопросам распространенности, организации медицинской помощи населению детского и подросткового возрастов с угревой болезнью и представлены рекомендации по профилактической работе с ними. Для поиска статей использовалась база eLibrary, а также материалы литературных источников отечественных и зарубежных авторов, включая Глобальную стратегию охраны здоровья женщин, детей и подростков, Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», нормативные документы Министерства здравоохранения РФ и Союза педиатров России, бюллетени Национального НИИ общественного здоровья и данные Федеральной службы государственной статистики. Использованы 50 источников информации с 2005 по 2020 г.

Ключевые слова: общественное здоровье, угревая болезнь, дети и подростки, социализация.

Golikova LO, Antonenkov YuE. **The problems of medical care organization for children and adolescents with acne (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (2): 220–225.**

The analysis is based on the materials of literature sources of native and foreign authors, including the Global Strategy for the Protection of Women’s, Children’s and Adolescents’ Health, the Federal Law “On the Basics of Public Health Protection in the Russian Federation”, regulatory documents of the Ministry of Health and the Union of Pediatricians of Russia, Bulletins of the National Research Institute of Public Health and data of the Federal State Statistics Service. 50 sources of information have been used from 2005 to 2020.

Keywords: public health, acne, children and adolescents, socialization.

Введение. В Глобальной стратегии охраны здоровья женщин, детей и подростков (2016–2030 гг.) [1] подчеркнута важность в разделении охраны здоровья на возрастные группы и обращено внимание на подростковую группу населения и укрепление здоровья детей и подростков за счет профилактики заболеваний. Согласно данным ВОЗ, дети и подростки рассматриваются как ценный актив государства. В опубликованном докладе «Здоровье для подрост-

Ответственный автор — Антоненков Юрий Евгеньевич
Тел.: +7 (905) 6514170
E-mail: rhsvjd55@mail.ru

ков всего мира», включенном в Глобальную стратегию ВОЗ, было акцентировано внимание на охрану здоровья детей, продемонстрировано, что «вложение инвестиций может сойти на нет, если не будет профилактики заболеваний у них» [1].

Там же было отмечено, что 3 тыс. подростков умирают от предотвратимых причин, и многие заболевания приобретаются в детском и подростковом возрастах. Отмечен был и недостаток внимания касательно вопросов психологического здоровья и благополучия детей. ВОЗ также обратила внимание на то, что потребность в охране здоровья возрастает в период гуманитарных кризисов и нестабильности, в котором приходится нам жить в 2020–2021 гг.

Стремительное развитие медицинской науки с внедрением специализированной высокотехнологичной помощи совершенствует систему здравоохранения, улучшает ее качество. Организаторы здравоохранения считают, что качество медицинской помощи зависит не только от фондов и материальных ресурсов, но и от эффективного их использования, кадрового потенциала работников, включая дерматовенерологов [2–4]. Однако в работах ученых мира по-разному оценивается качество медицинской помощи по отношению к различным категориям граждан [5–10]. Рассмотрение проблемы недостаточного числа медицинских специалистов в системе здравоохранения России, включая и дерматовенерологов, очевидна и актуальна. Эту тему в своих многочисленных публикациях раскрывают в основном российские ученые [11–14].

Решая проблемы со своим здоровьем, получая медицинскую помощь, каждый пациент в первую очередь имеет желание получить ее (помощь) в почти домашних условиях и с долговременным положительным результатом [15–17]. При реформировании российского здравоохранения, которое активно продолжается и сегодня, в качестве одной из важных задач предполагается решение проблемы, заключающейся в получении пациентами доступной, безопасной и качественной медицинской помощи при различных заболеваниях.

Одним из распространенных заболеваний является угревая болезнь, или акне, — полиморфное мультифакториальное дерматологическое заболевание сальных желез. Пик заболеваемости приходится на пубертатный период, течение болезни имеет хронический рецидивирующий характер. Угревую болезнь расценивают как хронический дерматоз, который негативно влияет на психологическую и социальную стороны жизни каждого пациента, включая ее качество. Заболевание, как и некоторые другие, имеет тенденцию к раннему выявлению и лечению, а кроме того, проведении поддерживающей терапии длительными курсами [18].

На фоне стремительного развития медицины динамика первичной заболеваемости детей по болезням кожи и подкожной клетчатки от 0 до 14 лет с 1990 г. выросла на 44%, а детей от 15 до 17 лет — в 2,3 раза [19].

Существенное влияние на подростков, в особенности детей из детских домов, оказывает внешний вид, который определяет качество их жизни, снижение которого может привести к трудным жизненным ситуациям, неудовлетворенности жизнью, изменению жизненных ценностей и идеологий, проблемам в организации социальной жизни и труда.

Учитывая социальные изменения, необходимо проводить профилактику угревой болезни, это даст больше возможностей в обустройстве личной жизни и адаптации в обществе индивида [20].

Возможность формирования здорового организма ребенка, его физической, умственной и творческой дееспособности в большей степени приходится на детский возраст [21].

Здоровье подрастающего поколения зависит от качества оказания ему помощи медицинскими организациями, в том числе на территории Воронежской области, понимания этого факта; в этом авторы также видят актуальность выбранной темы обзора.

Большой интерес многочисленных ученых вызывает неблагоприятное самочувствие детей [22–26]. Вследствие этого *цель* обзора — провести анализ имеющихся научных работ по вопросам распространенности, организации медицинской помощи населению детского и подросткового возрастов с угревой болезнью и представить рекомендации по профилактической работе с ними.

Результаты проведенной работы демонстрируют, что угревая болезнь (акне) имеет широкое распространение в мире. Многие врачи разных специальностей сталкиваются с пациентами, страдающими акне. Данное заболевание диагностируется в возрасте 12–13 лет у 69,9% девушек, а у 73,6% молодых людей в связи с поздним началом полового созревания — в 14–15 лет [27].

Для полного излечения от угревой болезни легкой и средней степеней тяжести может понадобиться 3–4 года лечения. Лечение тяжелой степени акне может затянуться на более долгий период: от 8 до 12 лет [28].

Угревая болезнь чаще проявляется на видимых частях тела. Специалисты часто отмечают проявление тревоги, социофобии и депрессии у больных акне, а также факт непринятия своей внешности, что сопровождается высоким риском суицидальных исходов [29, 30].

Угревую болезнь следует рассматривать как заболевание, способное негативно повлиять на психологическое и эмоциональное функционирование пациентов, поэтому обычное психиатрическое обследование и психологическая поддержка должны быть частью обычного плана лечения акне [28].

Рассмотрим нормативную составляющую этих положений. Федеральным законом от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» подчеркивается «приоритет охраны здоровья детей и профилактическое направление при формировании здорового образа жизни» (статьи 7 и 30) [29], то есть государством признается охрана здоровья детей одним из важнейших и необходимых условий физического и психического их развития. Государство же узаконивает разработку и реализацию программ, направленных на профилактику и раннее выявление заболеваний. Однако приказ Министерства здравоохранения РФ № 924н от 15 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «дерматовенерология»» [30] в клинических рекомендациях опустил профилактику угревой болезни и методы реабилитации, которые необходимы для сохранения жизни и повышения качества жизни детей и подростков.

Проблемы нестыковок нормативной базы и практического применения по вопросам профилактики,

Проблемы нормативных документов России касательно работы с детьми и подростками, страдающими угревой болезнью

Нормативный документ	Проблемы
Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» подчеркивает «приоритет охраны здоровья детей и профилактическое направление»	Несоблюдение законодательством приоритетов по профилактике и охране здоровья детей
Приказ Минздрава России № 924н от 15 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “дерматовенерология”»	Приказом не учтена рекомендованная государством в клинических рекомендациях профилактика угревой болезни и методов ее реабилитации
Приказ Минздрава России № 750 от 11 декабря 2007 г. «Об утверждении Стандарта медицинской помощи больным с акне»	Приказ не предусматривает и не дополняется исследованиями психоэмоционального статуса больного, что необходимо для поддержания приоритета охраны здоровья населения в соответствии с Федеральным законом от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»

реабилитации и исследований при угревой болезни детей и подростков представлены в таблице.

До сих пор профилактика угревой болезни не разработана и не реализована. Вместе с тем в еще не утвержденной, но выложенной на просторы интернета [31] Международной классификации болезней 11 пересмотра раздел «болезни кожи и подкожной клетчатки» серьезно изменен, с добавлением диагнозов, касающихся акне. Это ED80 «Угри и связанные с этим расстройства», ED80.4 «Шрамы от прыщей», 6B25 «Нарушения поведения, связанные с телом», MB26.090 «Соматическое заблуждение, направленное на кожу», 6B21 «Дисморфологическое расстройство тела».

Всемирная организация здравоохранения обращает внимание на то, что «каждый шестой человек в мире находится в возрастной группе 10–19 лет. На долю нарушений психического здоровья приходится 16% глобального бремени болезней и травматизма среди лиц в возрасте 10–19 лет. Половина всех нарушений психического здоровья возникают до наступления 14-летнего возраста, однако такие случаи в большинстве своем не выявляются и остаются без лечения» [32]. В то же время хотелось бы отметить, что приказ Минздрава России «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с акне» от 11 декабря 2007 г. № 750 не предусматривает исследование психоэмоционального статуса [33].

В мировых научных трудах ученых подчеркивается, что среди подростков депрессивные состояния выходят на одно из первых мест по причинам заболеваемости и инвалидности [1].

На третьем месте, если рассматривать причины смерти среди подростков 15–19 лет, прочно «закрепились» самоубийства. Если в подростковом возрасте проигнорировать нарушения психического здоровья, то, при условии выживания в этот период, развитие психического нездоровья может продолжиться во взрослом возрасте, оказывая негативное влияние и на общее здоровье, ограничивая возможности полноценной взрослой жизни.

Подростки стремятся к большей самостоятельности, их желание соответствовать своим сверстникам и поиск партнера являются для детей высоким стрессом. Значительное влияние на сознание оказывают СМИ, которые меняют представление ребенка о действительности, в которой он живет, и усугубляют несоответствие его представлений о себе самом и обществом [1].

Согласно изученным литературным источникам, 19,2% подростков с акне пострадали в личной и общественной жизни. Социальная фобия присутствовала у 45% пациентов с акне по сравнению с 18% в контрольной группе. Раса и пол не сыграли роль в самосознании и социальном восприятии болезни [34]. У детей больных акне регистрируется наличие психовегетативных нарушений [12]. Угревая болезнь приводит к психотравматической ситуации, фиксации на своем заболевании, что значительно снижает эффективность общепринятой терапии [35].

Данное заболевание, сопровождающееся формированием на открытых участках тела, в особенности на лице, устойчивых косметических дефектов, возможно, и не представляет прямой угрозы для жизни детей, но приблизительно 25% детей и подростков отмечают снижение их социальной и психологической активности, на этом фоне снижается самооценка, развиваются тревожно-депрессивные расстройства, появляются мысли о суициде [36, 37].

В исследовании Е. Е. Жильцовой с соавт. [38] описано снижение качества жизни на фоне психоэмоциональных изменений у обследуемых с акне. При этом у 85,2% пациентов отмечается состояние тревожности, у 77,8% — неуверенность в себе, у 33,3% — повышенная раздражительность, замкнутость была зафиксирована у 42,6%, у 5,6% выявлены признаки депрессии и нарушения сна. Была установлена прямая взаимосвязь между тяжестью заболевания и качеством жизни [39].

Исследовав более ста пациентов с акне, О. И. Заднипряная с соавт. [40] показала, что провоцирующими начало заболевания факторами в 66,2% случаях явились травмирующие психику ситуации, такие как внутрисемейные и межличностные конфликты, случаи смертей или хронические болезни родных, а также неудачи в профессиональной сфере.

У таких пациентов достаточно часто можно наблюдать признаки самоповреждений в виде акне, что способствует увеличению риска формирования симптомокомплекса постакне.

Само заболевание акне есть результат неблагоприятных социально-экономических обстоятельств, которые, в свою очередь, приводят к социально-экономическим проблемам. Организм детей и подростков, в особенности детей из групп социального риска, чувствительно реагирует на разнообразные факторы окружающей среды, поэтому изучение влияния социально-гигиенических факторов, затрагивающих рисковую категорию детей, является актуальным [41].

За последние годы уровень общей и первичной заболеваемости детей пубертатного возраста возрастает: у более чем 50% подростков выявляются хронические заболевания. Особое волнение вызывает состояние здоровья детей из группы социаль-

ного риска, которые в ближайшем будущем пополнят социальный, экономический, военный, научный и культурный резерв общества [28].

От состояния здоровья людей в подростковый период жизни будет зависеть реализация намеченных жизненных планов, создание семьи, стремление к профессиональному обучению, социальному развитию, то развитие, которое предопределяет развитие страны [42].

Особое беспокойство вызывает детская и юношеская смертность. Анализируя подростковую смертность, О. П. Ворсина показала, что ¾ смертей можно не допустить: 34% — несчастные случаи, 30% — самоубийства, 6 и 5% (соответственно) связаны с отравлениями психоактивными веществами и алкоголем [43]. В их числе, вполне возможно, зафиксированы и лица с акне, но такую статистику никто не учитывает.

У подавляющего большинства считающих себя здоровыми подростков, не доживающих до возраста взрослых, смертельные исходы можно было бы предотвратить или, по крайней мере, активно контролировать, воздействуя на негативные внешние причины или болезни.

Внешности человека придается немаловажное значение в общественном мнении. Уже в подростковом возрасте у ребенка есть стремление улучшить свою внешность, которая позволит ему почувствовать себя более привлекательным, более работоспособным, даст уверенность в своих силах, и, как следствие, сделает его более востребованным в обществе, в дальнейшей в жизни в тех профессиях, в которых внешность человека играет большую роль [44].

Между тем, по данным мировых источников, почти 85% подростков имеются признаки угревой болезни. В статистическую группу «заболевания кожи и подкожной клетчатки» акне входит в тройку заболеваний, которые чаще всего встречаются в мировой популяции [23, 45].

Дети и подростки — будущие взрослые, а многочисленные научные данные других авторов подчеркивают, что лица старше 12 лет в 80% случаев страдают акне. При этом гендерная зависимость, расовая принадлежность и принадлежность к како-либо этнической группе не прослеживается [46, 47]. По данным ВОЗ, ежедневно умирает более 3 тыс. подростков, или 1,2 млн в год. Одной из первостепенных причин являются самоубийства на фоне неудовлетворенности своей внешностью [48].

По мнению многих авторов, пациенты с угревой болезнью испытывают снижение адаптации к среде, среди этих людей много одиноких и безработных граждан. При оказании медико-социальной помощи таким пациентам возникают трудности, связанные с необъективностью установленных государством критериев, и они не получают поддержки. Это, вероятно, связано и с тем, что право на оказание помощи передали врачам общего профиля, а также терапевтам и педиатрам, которые не могут в полной мере оценить воздействие дерматологического заболевания на качество жизни и общее состояние здоровья пациента. До настоящего момента практически не изучены и не проработаны методологически вопросы медико-социальной экспертизы больных с заболеваниями кожи и подкожной клетчатки [46, 49].

Для оптимизации деятельности системы лечебно-профилактической помощи подросткам важен системный подход, включающий изменение приоритетов в работе сферы здравоохранения, а также формирование направленной на поддержание собственного здоровья, повышение способности к самоконтролю ответственности населения. Так, руководство здравоохранением и ряд научных работников предполагают, что для решения проблемы дефицита медицинских кадров, включая дерматовенерологов сельского здравоохранения, отвечающих за здоровье пациентов с акне, необходимо, во-первых, совершенствовать систему нормирования и оплаты труда, во-вторых, оптимизировать систему профессиональной, включая целевую, подготовки работников здравоохранения, а в-третьих, возродить распределение молодых специалистов (даже со средним специальным образованием) с учетом потребностей медицинских организаций [48].

Амбулаторный этап лечения лиц, страдающих тяжелыми кожными заболеваниями, на который ВОЗ рекомендует расходовать до половины финансовых затрат здравоохранения, до настоящего времени не имеет единого механизма льготного лекарственного обеспечения этих пациентов в рамках софинансирования [50].

Заключение. Проанализировав пятьдесят научных источников по вопросу проблемы распространенности и организации медицинской помощи детям и подросткам с угревой болезнью, можно сделать вывод о том, что тема действительно актуальна. В большом числе источников подчеркивается значимость профилактической работы с данной группой населения, которая составляет от 80 до 85% детской и подростковой популяции. В некоторых источниках, включая данные ВОЗ, подчеркиваются показатели количества самоубийств среди подростков, недовольных своим внешним видом из-за акне. Проблема организации медицинской помощи детям и подросткам с угревой болезнью в первую очередь заключается в разночтении установок, содержащихся в нормативных документах, которые касаются вопросов оказания помощи (в том числе профилактической) по вопросам дерматовенерологии и качества проводимой работы. Это касается как населения, проживающего в городах, так и (преимущественно) в сельской местности. Снижение доступности медицинской помощи детям и подросткам с угревой болезнью, особенно из социально ограниченных групп, может стимулировать заболеваемость, преждевременную смертность и инвалидизацию, что совершенно недопустимо.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Global Strategy for Women's, Children's and Adolescent Health (2016-2030). New York, 2015. URL: http://www.who.int/entity/maternal_child_adolescent/documents/global-strategy-women-children-health-ru. pdf?ua=1 (11 Jan 2021). Russian (Глобальная стратегия охраны здоровья женщин, детей и подростков (2016–2030 гг.). Нью-Йорк, 2015. URL: http://www.who.int/entity/maternal_child_adolescent/documents/global-strategy-women-children-health-ru. pdf?ua=1 (дата обращения: 11.01.2021)).

2. Sumedi I. Quality management system in practice. Step-by-step algorithm from the Moscow clinic. Healthcare 2018; (2): 54–65. Russian (Сумеди И. Система управления качеством на практике. Пошаговый алгоритм от московской клиники. Здравоохранение 2018; (2): 54–65).

3. Sungurova EA, Chagaeva NV. Diagnostic self-assessment of quality management in healthcare institutions. Vyatka medical Bulletin 2016; (1): 53–7. Russian (Сунгурова Е. А. Чагаева Н. В. Диагностическая самооценка менеджмента качества в учреждениях здравоохранения. Вятский медицинский вестник 2016; (1): 53–7).

4. Sukhorukikh O. How to implement new criteria for the quality of medical care. The algorithm for the manager. Healthcare 2017; (8): 64–73. Russian (Сухоруких О. Как внедрить новые критерии качества медицинской помощи. Алгоритм для руководителя. Здравоохранение 2017; (8): 64–73).

5. Ivanov IV, Sharikadze DT, Shvabsky OR. Internal control of quality and safety of medical activity in polyclinic: practical recommendations. Quality management in healthcare 2017; (1): 10–23. Russian (Иванов И.В. Шарикадзе Д.Т., Швабский О.Р. Внутренний контроль качества и безопасности медицинской деятельности в поликлинике: практические рекомендации. Управление качеством в здравоохранении 2017; (1): 10–23).

6. Erugina MV, Shigaev NN. Comparative analysis of the quality of medical care during day and round-the-clock hospital stay. Health economics 2011; (9-10): 32–6. Russian (Еругина М.В., Шигаев Н.Н. Сравнительный анализ качества оказания медицинской помощи при дневном и круглосуточном пребывании в стационаре. Экономика здравоохранения 2011; (9-10): 32–6).

7. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 543n of May 15, 2012 “On Approval of the Regulations on the Organization of Primary Health Care for Adults”. Russian (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 15 мая 2012 г. № 543н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению»).

8. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 92n of March 7, 2018 “On Approval of the Regulations on the Organization of Primary Health Care for Children”. Russian (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 марта 2018 г. № 92н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям»).

9. Bacon N. Will Doctor Rating Sites Improve Standards of Care? Yes. BMJ 2009; (338): b1030.

10. Greaves F, Millett C, Pape UJ. Associations between Web-based patient ratings and objective measures of hospital quality. Internal Medicine 2012; (172): 435–6.

11. Allenov AM, Medvedskaya DR. The main trends in providing regional health care with secondary medical workers. Modern Medicine: topical Issues 2015; (40): 46–53. Russian (Алленов А.М., Медведская Д.Р. Основные тенденции обеспечения регионального здравоохранения средними медицинскими работниками. Современная медицина: актуальные вопросы 2015; (40): 46–53).

12. Shchepin OP, Korotkikh RV. Prospects for the development of healthcare in the Russian Federation. Problems of social hygiene, health care and the history of medicine 2015; (6): 3–6. Russian (Щепин О.П., Коротких Р.В. Перспективы развития здравоохранения Российской Федерации. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины 2015; (6): 3–6).

13. Svitlichnaya TG. Actual problems of personnel support of healthcare at the regional level. Problems of social hygiene, health care and the history of medicine 2017; (3): 38–41. Russian (Светличная Т.Г. Актуальные проблемы кадрового обеспечения здравоохранения на региональном уровне. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины 2017; (3): 38–41).

14. Serafimov SV. Modern problems of personnel architecture of medical organizations in rural areas. Archivist 2017; 16 (1): 25–8. Russian (Серафимов С.В. Современные проблемы кадровой архитектуры медицинских организаций в сельской местности. Архивариус 2017; 16 (1): 25–8).

15. Abushinov VV, Esipov AV. Internal control of quality and safety of medical activity as a step to the construction of management of a medical organization based on quality. Issues of expertise and quality of medical care 2017; (6): 3–15. Russian (Абушинов В.В., Есипов А.В. Внутренний контроль качества и безопасности медицинской деятельности как ступень к построению менеджмента медицинской организации на основе качества. Вопросы экспертизы и качества медицинской помощи 2017; (6): 3–15).

16. Glushanko VS, Gerberg AA. Communicative competence — the basis of the professional image of a modern doctor. Doctor-patient: cooperation in solving health problems: a collection of articles of the international scientific and practical conference. Grodno: GrSMU, 2017; p. 3–7. Russian (Глушанко В.С., Герберг А.А. Коммуникативная компетентность — основа профессионального имиджа современного врача. Врач — пациент: сотрудничество в решении проблем здоровья: сб. ст. междунар. науч.-практ. конференции. Гродно: ГрГМУ, 2017; с. 3–7).

17. Lindenbraten AL, Ulumbekova GE. Standardization and quality management of medical care. Public health and healthcare. Moscow: GEOTAR-Media, 2013; p. 451–68. Russian (Линденбратен А.Л., Улумбекова Г.Э. Стандартизация и управление качеством медицинской помощи. Общественное здоровье и здравоохранение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; с. 451–68).

18. Akhtyamov SN. Practical dermatocosmetology. Acne, post-acne scars, and acneform dermatoses: Manual for doctors. Moscow: Medicine, 2010; 280 p. Russian (Ахтямов С.Н. Практическая дерматокосметология. Акне, рубцы постакне и акнеформные дерматозы: руководство для врачей. М.: Медицина, 2010; 280 с.).

19. Ulumbekova GE. Healthcare of Russia. What to do. Status and offers: 2019–2024. Moscow: GEOTAR-Media, 2019; 416 p. Russian (Улумбекова Г.Э. Здравоохранение России. Что надо делать. Состояние и предложения: 2019–2024 гг. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; 416 с.).

20. Baranov AA, Lapin YuE. The concept of state policy in the field of child health protection in the Russian Federation. Moscow: Union of Pediatricians of Russia, 2009; 29 p. Russian (Баранов А.А., Лапин Ю.Е. Концепция государственной политики в области охраны здоровья детей в Российской Федерации. М.: Союз педиатров России, 2009; 29 с.).

21. Artamonova O.E. Socio-economic factors of differentiation in the sphere of children’s health. Sociology of medicine 2008; 13 (2): 50–4. Russian (Артамонова О.Е. Социально-экономические факторы дифференциации в сфере здоровья детей. Социология медицины 2008; 13 (2): 50–4).

22. Kondrakova EV. Strategy of reducing preventable losses of public health as a target function of municipal government bodies: DSc abstract. Moscow, 2009; 50 p. Russian (Кондракова Э.В. Стратегия сокращения предотвратимых потерь здоровья населения как целевая функция муниципальных органов управления: автореф. дис.… д-ра мед. наук. М., 2009; 50 с.).

23. Shchepin OP. The role of medical examinations in reducing the morbidity of the population. Problems of social hygiene, health care and the history of medicine 2015; (1): 3–7. Russian (Щепин О.П. Роль диспансеризации в снижении заболеваемости населения. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины 2015; (1): 3–7).

24. Antonova EV. Health of Russian adolescents aged 15–17 years: state, trends and scientific justification of the program of its preservation and strengthening: DSc diss. Moscow, 2011; 298 p. Russian (Антонова Е.В. Здоровье российских подростков 15–17 лет: состояние, тенденции и научное обоснование программы его сохранения и укрепления: дис. … д-ра мед. наук. М., 2011; 298 с.).

25. Putin VV. Speech at a meeting with members of the Government, the leadership of the Federal Assembly and members of the Presidium of the State Council (September 5, 2005, Moscow, the Grand Kremlin Palace. URL: http://archive.kremlin.ru/appears/2005/09/05/1531_type63374type63378type82634_93296.shtml (11 Jan 2021). Russian (Путин В.В. Выступление на встрече с членами Правительства, руководством Федерального Собрания и членами Президиума Государственного совета (5 сентября 2005 года, Москва, Большой Кремлевский дворец). URL: http://archive.kremlin.ru/appears/2005/09/05/1531_type63374type63378type82634_93296. shtml (дата обращения: 11.01.2021)).

26. Shchepin OP, Dyatlov VYu. Medico-economic aspects of state regulation of healthcare modernization at the regional level. RAMS. Bulletin of the National Research Institute of Public Health 2012; (2): 7–15. Russian (Щепин О.П., Дятлов В.Ю. Медико-экономические аспекты государственного регулирования модернизации здравоохранения на региональном уровне. РАМН. Бюллетень Национального НИИ общественного здоровья 2012; (2): 7–15).

27. Albitsky VYu. Actual problems of social pediatrics. Issue 22. Moscow: Union of Pediatricians of Russia, 2020; 489 p. Russian (Альбицкий В.Ю. Актуальные проблемы социаль-

ной педиатрии. Вып. 22. М.: Союз педиатров России, 2020; 489 с.).

28. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Albitsky VYu, et al. The state and problems of health of adolescents in Russia. Problems of social hygiene, health care and the history of medicine 2014; (6): 10–4. Russian (Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю. и др. Состояние и проблемы здоровья подростков России. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины 2014; (6): 10–4).

29. Federal Law No. 323-FZ of 21.11.2011 (as amended on 22.12.2020) «On the Basics of Public Health Protection in the Russian Federation». Russian (Федеральный закон от 21 нояб. 2011 г. № 323-ФЗ (в ред. от 22 дек. 2020 г.) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»).

30. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 15, 2012 № 924n "On approval of the Procedure for providing medical care to the population in the profile" dermatovenerology". Russian (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 924н от 15 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «дерматовенерология»»).

31. International Classification of Diseases 11 revisions. URL: https://icd11. ru/bolezni-kozhi-mkb11 (14 Jan 2021). Russian (Международная классификация болезней 11-го пересмотра. URL: https://icd11. ru/bolezni-kozhi-mkb11 (дата обращения: 14.01.2021)).

32. Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. World Psychiatry 2007; (6): 168–76.

33. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation «On approval of the standard of medical care for patients with Acne» dated December 11, 2007 № 750 Russian (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 11 дек. 2007 г. № 750 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с акне»).

34. Baranov AA, Albitsky VYu. The state of health of children in Russia, the priorities of its preservation and strengthening. Kazan Medical Journal 2018; 99 (4): 698–705. Russian (Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Состояние здоровья детей России, приоритеты его сохранения и укрепления. Казанский медицинский журнал 2018; 99 (4): 698–705).

35. Volkova NV, Glazkova LK. Psychosomatic aspects of acne. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases 2013; (4): 51–4). Russian (Волкова Н.В., Глазкова Л.К. Психосоматические аспекты акне. Российский журнал кожных и венерических болезней 2013; (4): 51–4).

36. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Terletskaya RN, et al. Results of preventive medical examinations of minors in the Russian Federation. Russian Pediatric Journal 2016; 19 (5): 287–93. Russian (Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н. и др. Результаты профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних в Российской Федерации. Российский педиатрический журнал 2016; 19 (5): 287–93).

37. Federal State Statistics Service. Population. Demographics. Moscow, 2018; 448 p. Russian (Федеральная служба государственной статистики. Население. Демография. М., 2018; 448 с.).

38. Zhiltsova EE, Yermoshina NP. Psychosomatic aspects of quality of life in acne patients. Archive of Internal Medicine 2016; (2): 115–20. Russian (Жильцова Е.Е., Ермошина Н.П. Психосоматические аспекты качества жизни у больных акне. Архив внутренней медицины 2016; (2): 115–20).

39. State report on the implementation of the state policy in the field of health protection for 2015. Moscow, 2016; 214 p. Russian (Государственный доклад о реализации государственной политики в сфере охраны здоровья за 2015 год. М., 2016; 214 с.).

40. Zadnepryany OI, Tret'yakova OS. Psychosocial aspects of acne vulgaris in women, or a disease with a character. Psychiatry, psychotherapy, and clinical psychology 2016; 24 (2): 266–76. Russian (Заднипряная О.И., Третьякова О.С. Психосоциальные аспекты acne vulgaris у женщин, или Болезнь с характером. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология 2016; 24 (2): 266–76).

41. Zelinskaya DI, Terletskaya RN, Rozhkovskaya SA. Medico-social aspects of children's health in large families. Russian Pediatric Journal 2016; 19 (6): 361–6. Russian (Зелинская Д.И., Терлецкая Р.Н., Рожковская С.А. Медико-социальные аспекты здоровья детей в многодетных семьях. Российский педиатрический журнал 2016; 9 (6): 361–6).

42. Mikheev GN, Araviyskaya ER, Sokolovsky EV, Kholodilova NA. Inverse acne: modern concepts of pathogenesis, clinical manifestations and therapy. Plastic surgery and cosmetology 2010; (3): 433–8. Russian (Михеев Г.Н., Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В., Холодилова Н.А. Инверсные акне: современные представления о патогенезе, клинических проявлениях и терапии. Пластическая хирургия и косметология 2010; (3): 433–8).

43. Vorsina OP. Socio-demographic and clinical characteristics of children and adolescents who have committed completed suicides. Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology 2016; (3): 51. Russian (Ворсина О.П. Социально-демографические и клинические характеристики детей и подростков, совершивших завершенные суициды. Сибирский вестник психиатрии и наркологии 2016; (3): 51).

44. Vissarionova IV, Vissarionov VA, Burylina OM. Quality regulators of specialized care in the field of aesthetic medicine. Experimental and Clinical Dermatocosmetology 2010; (3): 61–4. Russian (Виссарионова И.В. Виссарионов В.А., Бурылина О.М. Регуляторы качества специализированной помощи в области эстетической медицины. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология 2010; (3): 61–4).

45. Bronova IM. Evaluation of the effectiveness of treatment of acne patients based on the results of a survey using psychometric methods. Dermatology and venereology 2016; 72 (2): 55–61. Russian (Бронова И.М. Оценка эффективности лечения больных акне с учетом результатов обследования с помощью психометрической методики. Дерматология и венерология 2016; 72 (2): 55–61).

46. Yakovleva TV, Baranov AA, Ivanova AA, Albitsky VYu. Organizational principles and technologies of prevention of the XXI century. Problems of social hygiene, health care and the history of medicine 2014; (6): 3–9. Russian (Яковлева Т.В., Баранов А.А., Иванова А.А., Альбицкий В.Ю. Организационные принципы и технологии профилактики XXI века. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины 2014; (6): 3–9).

47. Friedlander SF, Baldwin HE, Mancini AJ, et al. The acne continuum: an age-based approach to therapy. Semin Cutan Med Surg. 2011; 30 (3): S6–11.

48. Sanakoeva EG. The incidence of acne in young people. Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs 2015; 79 (6): 51–3. Russian (Санакоева Э.Г. Заболеваемость акне лиц молодого возраста. Медицинский вестник МВД 2015; 79 (6): 51–3).

49. Schrom K, Nagy T, Mostow E. Depressions creening using health question naires in patients receiving oral isot retino in fracne vulgaris. J Am Acad Dermatol 2016; 75 (1): 237–9.

50. List of instructions of the President of the Russian Federation following the results of the meeting with members of the Government held on 27 May 2015 (Part 2, Subitem "b", Item 1) № Pr-1154 of 9 Jun 2015. URL: http://kremlin.ru/acts/assignments/orders/49700 (16 Jan 2021). Russian (Перечень поручений Президента Российской Федерации по итогам совещания с членами Правительства от 27 мая 2015 г. (часть 2 подпункта «в» пункта 1) № Пр-1154 от 9 июня 2015 г.). URL: http://kremlin.ru/acts/assignments/orders/49700 (дата обращения: 16.01.2021)).

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

УДК 616.419–089.819.843: [611.018.2:612.428] Оригинальная статья

ВЛИЯНИЕ АЛЛОПЕРЕСАДКИ КОСТНОГО МОЗГА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ

В. О. Романов *— ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова, аспирант кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины;* ***О. В. Воробьева*** *— ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова, доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины, кандидат медицинских наук;* ***Л. П. Романова*** *— ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова, доцент кафедры дерматовенерологии с курсом гигиены, кандидат биологических наук.*

INFLUENCE OF BONE MARROW TRANSPLANT ON THE FUNCTIONAL STATE OF MAST CELLS IN LYMPH NODES

V. O. Romanov *— I. N. Ulianov Chuvash State University, Postgraduate Student of Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine;* ***O. V. Vorobeva*** *— I. N. Ulianov Chuvash State University, Associate Professor of Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, PhD;* ***L. P. Romanova*** *— I. N. Ulianov Chuvash State University, Associate Professor of Department of Dermatovenerology with the Course of Hygiene, PhD.*

Дата поступления — 02.12.2020 г. Дата принятия в печать — 26.05.2021 г.

Романов В. О., Воробьева О. В., Романова Л. П. **Влияние аллопересадки костного мозга на функциональное состояние тучных клеток в лимфатических узлах. Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (2): 226–230.**

Цель: проанализировать функциональное состояние тучных клеток (ТК) после аллопересадки костного мозга на ранних сроках эксперимента. *Материал и методы*. Эксперименты проведены на 40 беспородных крысах-самцах, которых разделили на три группы: 1-я группа — интактные (*n*=10); 2-я — контрольные животные, которым вводили 0,85%-го раствора хлорида натрия (*n*=10); 3-я — опытные (*n*=30), которым под эфирным наркозом в хвостовую вену вводили клеточную суспензию от другой крысы. Методом окраски полихромным толуидиновым синим по Унна оценивали состояние тучных клеток. *Результаты*. Через 40 мин после введения чужеродного костного мозга в мозговом веществе около сосудов встречаются метахроматичные тучные клетки, их количество (60%) преобладает над ортохромными (40%). Тучные клетки чаще всего располагаются группами, особенно около сосудов, контактируют между собой. Изменяются морфометрические параметры тучных клеток (диаметр — 8,00–17,00, у интактных — 6,00–12,00 мкм). Через два часа после эксперимента по степени сульфатированности гепарина выявляются преимущественно метахроматичные тучные клетки, их количество составляет 92%, и преобладают активно дегранулированные тучные клетки (61%), $p<0,05$. Изменяются размеры тучных клеток (диаметр — 3,00–9,00 мкм; расстояние между клетками — 29,00–53,00). Однофакторный дисперсионный анализ установил, что существует достоверное влияние срока эксперимента на изменение доли тучных клеток с метахроматическим окрашиванием. *Заключение.* Введение чужеродного костного мозга существенно изменяет функциональный профиль тучных клеток.

Ключевые слова: трансплантация костного мозга, лимфатические узлы, тучные клетки.

Romanov VO, Vorobeva OV, Romanova LP. **Influence of bone marrow transplant on the functional state of mast cells in lymph nodes. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (2): 226–230.**

Purpose: to analyze the functional state of mast cells (MC) after bone marrow allografting in the early stages of the experiment. *Material and Methods.* The experiments were carried out on 40 outbred male mice, which were divided into 3 groups: 1st group — intact (*n*=10); 2nd — control animals, which were injected with 0.85% sodium chloride solution (*n*=10); 3rd group was experienced (*n*=30), who received a cell suspension from another mouse under ether anesthesia into the tail vein. The state of mast cells was assessed by the method of staining with polychrome toluidine blue according to Unna. *Results.* 40 minutes after the introduction of bone marrow analog in the medulla, metachromatic mast cells are found near the vessels, their percentage (60%) prevails over orthochromic (40%). Mast cells are predominantly located in groups, especially near the vessels, in contact with each other. The morphometric parameters of mast cells change (diameter, 8.00–17.00, in intact ones — 6.00–12.00 μm). Two hours after the experiment, according to the degree of sulfation of heparin, mainly metachromatic mast cells are detected, their percentage is 92% and actively degranulated mast cells (61%), $p<0.05$, predominate. The size of mast cells changes (diameter — 3.00–9.00 μm; distance between cells — 29.00–53.00). One-way analysis of variance found that there is a significant effect of the experiment period on the change in the proportion of mast cells with metachromatic staining. *Conclusion.* The introduction of bone marrow transplant significantly changes the functional profile of mast cells.

Keywords: bone marrow transplantation, lymph nodes, mast cells.

Введение. Лимфатическая система — неотъемлемая часть сосудистой системы организма [1–4]. Одни из основных структурных компонентов лимфатической системы — лимфатические узлы, представляющие собой важное звено путей циркуляции лимфы и являющиеся периферическими органами кроветворной и иммунной систем. Изучение органов лимфатической системы на клеточном уровне, при действии различных факторов, позволяет выявить степень их морфологических изменений в ответ на конкретное воздействие [1–4].

Одними из структур, активно участвующих в процессах иммунитета и кроветворения, являются ТК, расположенные по септам и около сосудов, и поэтому именно к их изучению в последние годы приковано пристальное внимание исследователей [5–7]. За более чем столетний период исследования ТК появилось большое число фундаментальных данных, обобщение которых позволило описать их основные функции: ТК участвуют в образовании межклеточного вещества путем синтезирования сульфатированных гликозаминогликанов; синтезируют, депонируют и путем экзоцитоза выделяют биогенные амины, которые влияют на микроокружение, тем самым осуществляют регуляцию местного гомеостаза [3]. Функциональное состояние ТК зависит от наличия секретируемых ими биологически активных веществ. Различают преформированные медиаторы ТК, к которым принадлежат гистамин, серотонин, гликозаминогликаны (гепарин и хондроитинсульфаты), а также ферменты (трипаза, химаза и др.) [1–4]. Как известно, вещества из ТК выделяются диффузией или дегрануляцией. Встречается несколько типов дегрануляции ТК: постепенная, когда наблюдается селективное выделение медиаторов из гранул ТК — этот тип секреции, очевидно, является необходимым для осуществления регуляции физиологических процессов, направленных на поддержание гомеостаза; быстрая дегрануляция, возникающая путем экзоцитоза, в этом случае гранулы сливаются между собой и с мембраной клетки, что приводит к ускоренному выбросу медиаторов. Такой тип дегрануляции возникает на любые изменения, возникающие в организме [2–5]. В связи с чем в первую очередь необходимо изучить состояние ТК в лимфатических узлах на экспериментальное воздействие извне на организм. Мы, с помощью окраски полихромным толуидиновым синим по методу А. Унна, оценивали состояние ТК в условиях введения чужеродного антигена.

Цель — проанализировать функциональное состояние ТК после аллопересадки костного мозга на ранних сроках эксперимента.

Материал и методы. Опыты проводились на 40 беспородных крысах-самцах, которых разделили на три группы: 1-я группа — интактные (n=10); 2-я — контрольные животные, которым вводили 0,85% раствора хлорида натрия (n=10); 3-я — опытные (n=20), которым под эфирным наркозом в хвостовую вену вводили клеточную суспензию от другой крысы. Методика: 1 мл костного мозга извлекали из эпифиза бедренной кости у крысы, смешивали с 2 мл 0,85%-го раствора натрия хлорида. Затем 1 мл полученной суспензии вводили в хвостовую вену другой крысы. Под эфирным наркозом извлекали шейные лимфатические узлы через 40 мин, 2, 4 ч от начала эксперимента. Для гистологического исследования лимфатические узлы фиксировали в 10%-м нейтральном формалине. После гистологической проводки материал заливали в парафин, готовились серийные срезы толщиной 5 мкм на ротационном микротоме Accu-Cut SRM 200, затем окрашивали толуидиновым синим по методу Унна [3]. По степени окраски ТК оценивали их состояние: α-ортохромная окраска характерна для несульфатированного (незрелого) гепарина; чернильно-синяя — для β-метахроматичного; пурпурная окраска — для γ-метахроматичного (зрелого) гепарина. Изучали морфометрические параметры ТК (диаметр, мкм; расстояние (мкм) между ТК). Представление о количественном распределении ТК дает метод подсчета их в пяти полях зрения микроскопа при увеличении об. 40 ок. 10. Гистологические препараты изучали с помощью микроскопа Leica DM4000B с цветной фотокамерой Leica DFC 425 и лицензионной программой Leica Application Sute 3.8.0.

Статистический анализ проведен в программе Statistica 6,0 (StatSoft, США). Материалы исследования подвергались статистической обработке с использованием стандартных методов параметрической и непараметрической статистики. Характер распределения установлен с помощью критерия Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Для описания данных использовались такие стандартные статистические показатели, как среднее и стандартное отклонение (M±σ). Так как распределение в некоторых исследуемых выборках отличалось от нормального, применялись критерии непараметрической статистики. Для сравнения средних значений двух независимых выборок использовали непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Значимыми считали различия при p<0,05. В случае наличия существенной разницы между сроками в целом попарные сравнения средних значений имеющихся сроков (40 мин, 2 и 4 ч) осуществляли с помощью теста Тьюки. Взаимосвязи между сроком и параметрами ТК оценивали с использованием непараметрического рангового корреляционного анализа Спирмена. Чем ближе модуль коэффициента корреляции к единице, тем более сильной является связь между измеряемыми величинами. Проводили однофакторный дисперсионный анализ, где в качестве фактора использовался срок эксперимента.

Исследования соответствовали положениям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, требованиям национального руководства по содержанию и уходу за лабораторными животными и проводились при одобрении этического комитета медицинского факультета «Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова» (протокол №5/8 от 18 июня 2015 г.).

Результаты. У 2-й — контрольной группы животных, которым вводили 0,85%-го раствора хлорида натрия (n=10), — выявлены изменения в морфометрических показателях ТК до 30 мин после эксперимента. Далее показатели были идентичны с данными интактных животных. В связи с этим срок эксперимента у 3-й группы животных был взят с 40-й мин.

При изучении лимфатических узлов интактных животных с помощью метода Унна выявлено, что ортохромную окраску имеют корона лимфоидных узелков (фолликулов) и диффузно расположенные межузелковые лимфоциты. Выявляется два вида лимфоидных узелков: поверхностные, у которых окрашиваются реактивные центры, и глубже лежащие узелки, у которых центральная часть не окраши-

Ответственный автор — Воробьева Ольга Васильевна
Тел.: +7 (927) 8580518
E-mail: olavorobeva@mail.ru

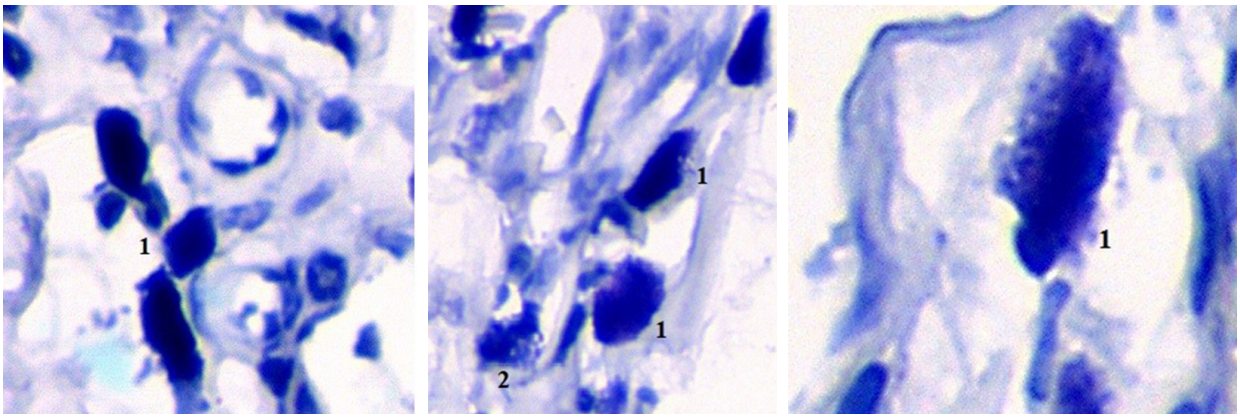


Рис. 1. Морфофункциональные особенности тучных клеток у интактных животных. Метод Унна. Микроскоп Leica DM4000B. Ув. × 900: а — цельные тучные клетки (1), расположенные около сосуда; б — цельная (1) и слабо дегранулированная тучная клетка (2); в — слабо дегранулированная тучная клетка (1)

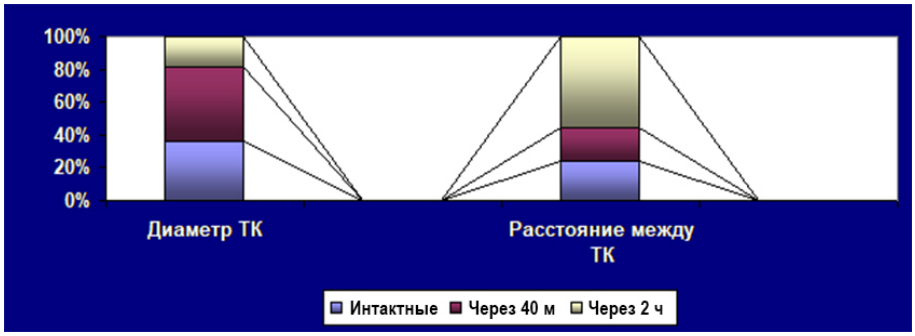


Рис. 2. Диаметр тучных клеток и расстояние между тучными клетками у интактных животных после аллопересадки костного мозга, мкм: ТК — тучные клетки

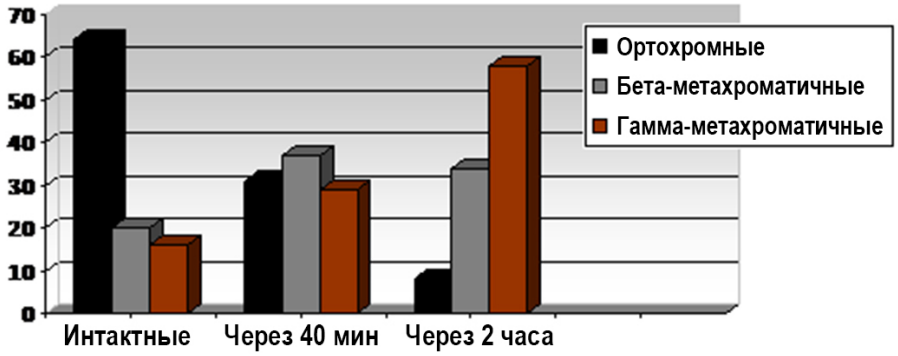


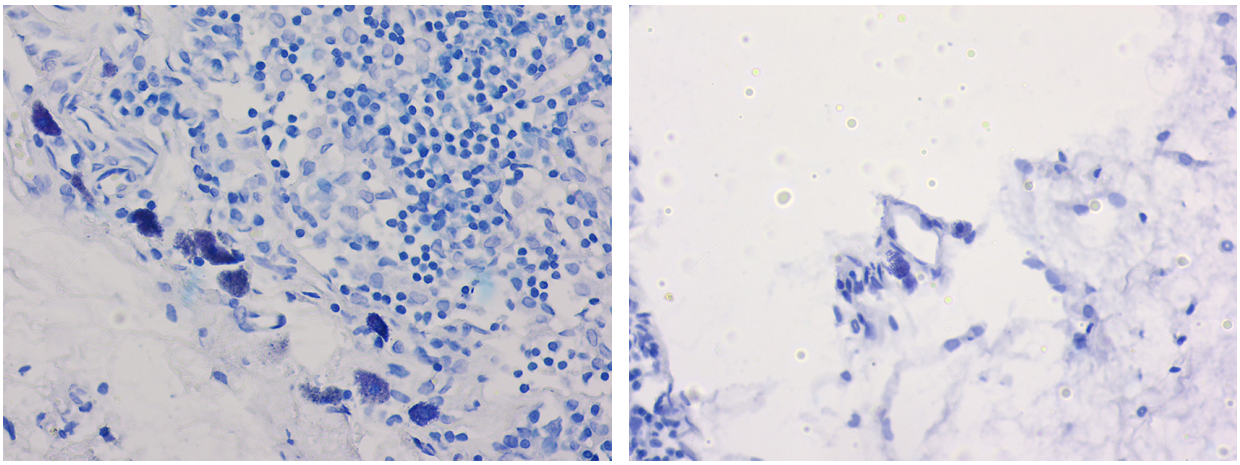
Рис. 3. Степень сульфатированности (%) тучных клеток у интактных животных и после аллопересадки костного мозга

вается. В реактивном центре положительных клеток на гепарин не выявляется. В паракортикальной зоне и мякотных шнурах выявляются положительные на гликозаминогликаны лимфоциты.

ТК в лимфатическом узле выявляются с разной степенью метахромазии: ортохромные 64±1,4%, β-метахроматичные — 20±1,8%, γ-метахроматичные — 16±0,9%. Преобладающим типом клеток являются недегранулированные и слабо дегранулированные (рис. 1).

При исследовании лимфатических узлов через 40 мин после аллопересадки костного мозга выявляется их ортохромная окраска. Резко увеличивается число макрофагов. В капсуле, по септам и в мозговом веществе около сосудов встречаются ортохромные и метахроматичные ТК. ТК чаще всего располагаются группами, в некоторых местах, особенно около сосудов, контактируют между собой. Изменяются морфометрические параметры ТК (рис. 2). По степени метахромазии преобладают ТК с высоко сульфатированным гепарином (рис. 3).

Через 40 мин после аллопересадки костного мозга встречаются ТК с разной степенью дегрануляции (рис. 4), причем доля умеренно и активно дегранулированных ТК преобладает над недегранулированными (рис. 5; таблица). Достоверные различия в размерах клетки выявляются в ТК, имеющих ортохромную окраску (в 1,28 раза, при $p<0,001$), и в ТК, в которых ядра не определяется (в 1,19 раза, $p<0,001$).



а б

Рис. 4. β-метахроматичные тучные клетки через 40 мин после аллопересадки костного мозга. Метод Унна. Микроскоп Leica DM4000B. Ув. × 900: а — слабо дегранулированные; б — дегранулированные

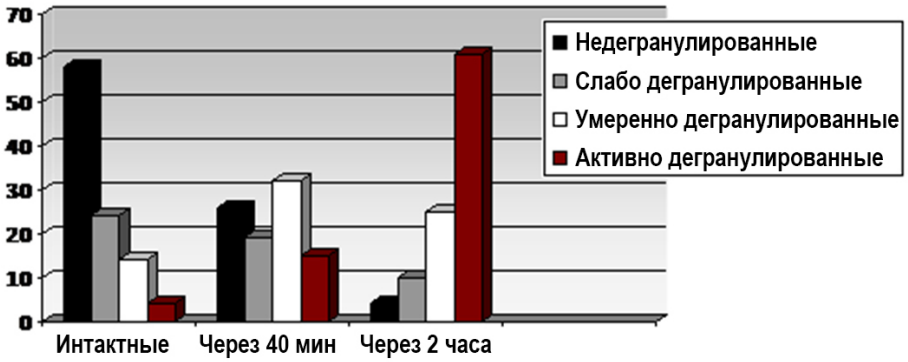


Рис. 5. Тучные клетки с разной степенью дегрануляции (%) у интактных животных и после аллопересадки костного мозга

Тучные клетки с разной степенью дегрануляции у интактных животных и после аллопересадки костного мозга, *M*±σ, %

Степень дегрануляции	Интактные животные	Через 40 мин после аллопересадки костного мозга	Через два часа после аллопересадки костного мозга
Недегранулированные	58±2,4	26±1,7*	4±1,2*
Слабо дегранулированные	24±1,9	19±1,1*	10±1,1*
Умеренно дегранулированные	14±0,8	32±0,9*	25±1,9*
Активно дегранулированные	4±0,3	15±0,9*	61±1,6*

Примечание: * — различия с интактной группой статистически значимы (p<0,05).

Через два часа после аллопересадки костного мозга в паракортикальной зоне лимфатического узла появляются резидентные макрофаги. По степени сульфатированности гепарина выявляются преимущественно метахроматичные ТК (рис. 4). ТК встречаются с разной степенью дегрануляции, причем доля умеренно и активно дегранулированных ТК преобладает над недегранулированными (рис. 5, таблица).

С помощью однофакторного дисперсионного анализа выявлено существенное влияние срока после аллопересадки костного мозга на изменение доли ТК с метахроматической окраской. Корреляционный анализ Спирмена установил наличие достоверной сильной положительной взаимосвязи (r=0,83; p<0,05) между такими параметрами, как срок и изменение процента дегранулированных ТК.

Обсуждение. Таким образом, возрастание процента ТК с активной степенью дегрануляции свидетельствует об активном участии ТК на введение клеточного антигена. Примечательно, что ТК определялись недостаточно зрелыми, на что указывает изменение их размеров. Введение чужеродного костного мозга приводит к увеличению синтеза высокосульфатированных гликозаминогликанов, наличие которых прямо пропорционально степени метахромазии ТК. Выявлено увеличение доли дегранулированных ТК, при чем их процент увеличивается со сроком эксперимента и преобладающими клетками являются активно дегранулированные ТК. Очевидно, что ТК являются клетками, реагирующими на введение чужеродного антигена путем их дегрануляции и последующим распадом. Как известно, ТК обладают способностью регулировать содержание

биогенных аминов в межклеточном пространстве с помощью синтеза множества активных веществ: серотонина, катехоламинов, гистамина, оксида азота, гепарина, протеолитических ферментов [1, 2, 4–6]. Необходимо отметить, что встречаемые контакты ТК между собой и расположение их около сосудов имеют несомненное значение для осуществления функционального потенциала клеток, что очевидно указывает на существование регуляторной системы в формировании местного гомеостаза.

Заключение. Выявленные увеличение активности ТК лимфатического узла на фоне введения чужеродного костного мозга и изменение их тинкториальных свойств с увеличением доли метахроматичных ТК, повышением степени их дегрануляции и изменением морфометрических характеристик существенно модифицируют функциональный профиль ТК, что указывает на активное участие ТК при введении чужеродного антигена.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Vorobeva OV, Lyubovtseva LA, Gur'yanova EA. Serotonin-Containing Cells in the Primary Hemopoietic Organ after an Autologous Bone Marrow Transplantation. Bulletin of Experimental Biology and Medicine 2019; 168 (9): 355–8. Russian (Воробьева О.В., Любовцева Л.А., Гурьянова Е.А. Серотонинсодержащие клетки в первичном органе кроветворения после аутологичной пересадки костного мозга. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2019; 168 (9): 355–8).

2. Lyubovtseva LA, Lyubovtseva EV, Vorobeva OV. Age-Related and Species Differences in Neuroamine Thymic Structures in Rats, Cats and Humans. In: Current Issues of Clinical Medicine: The Regional Scientific and Practical Conference (for the 65th Anniversary of the Budget Institution of the Chuvash Republic "Second City Hospital" in Cheboksary), Proc. Sci. and Pract. Conf. Cheboksary: Chuvash University Publ., 2017; p. 177–84. Russian (Любовцева Л.А., Любовцева Е.В., Воробьева О.В. Возрастные и видовые различия нейроаминных структур тимуса крыс, кошек и человека. В кн.: Актуальные вопросы клинической медицины: сб. материалов регион. науч.-практ. конференции (к 65-летию бюджетного учреждения Чувашской Республики «Вторая городская больница» г. Чебоксары). Чебоксары: Чуваш. гос. ун-т им. И.Н. Ульянова, 2017: с. 177–84).

3. Bauer HZ. Mikroskopisch-chemischer Nachweis von Glykogen und einigen anderen Polysacchariden. Z mikrosk-anat Forsch 1933: (33); 143–60.

4. Moskovskij AV, Lezhenina SV, Urukov JuN, Moskovskaja OI. The Morphofunctional State of Bioamines-Containing Structures of the Dental Pulp in Combined Pathology. Contemporary Problems of Science and Education 2020; 53 (2): 109. DOI: 10.17513/spno. 29615. Russian (Московский А.В., Леженина С.В., Уруков Ю.Н., Московская О.И. Морфофункциональное состояние биоаминсодержащих структур пульпы зуба при сочетанной патологии. Современные проблемы науки и образования 2020; 53 (2): 109. DOI: 10.17513/spno. 29615).

5. Romanova LP, Malyshev II, Vorobeva OV. Physiological Blood Indicators in Rats after a Mechanical Liver Injury against the Background of Using Biologically Active Substances. Bulletin of the Chuvash State Teachers-Training University n. a. I.Y. Yakovlev 2010; 68 (4): 167–71. Russian (Романова Л.П., Малышев И.И., Воробьева О.В. Физиологические показатели крови у крысят после механической травмы печени на фоне применения биологически активных веществ. Вестник Чувашского государственного педагогического университета им. И.Я. Яковлева. 2010; 68 (4): 167–71).

6. Shvedavchenko AI. The patterns of Anatomy and Topography of Lymph Nodes. Morphological Bulletin 2006; (1-2): 190–2. Russian (Шведавченко А.И. Закономерности анатомии и топографии лимфатических узлов. Морфологические ведомости 2006; (1-2): 190–2).

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616.5-089-74 Оригинальная статья

ВЛИЯНИЕ ДОЗЫ ЛИРАГЛУТИДА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ АБСОЛЮТНОЙ ИНСУЛИНОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕЛЫХ КРЫС

Д.Д. Лагутина *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории;* ***Т.В. Степанова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории;* ***А.А. Савкина*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории;* ***А.Н. Иванов*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией, доктор медицинских наук.*

THE INFLUENCE OF LIRAGLUTIDE DOSE ON THE EFFECTIVENESS OF MICROCIRCULATORY DISORDERS CORRECTION IN WHITE RATS WITH ABSOLUTE INSULIN DEFICIENCY

D.D. Lagutina *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Junior Research Assistant of Central Scientific Research Laboratory;* ***T.V. Stepanova*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Junior Research Assistant of Central Scientific Research Laboratory;* ***A.A. Savkina*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Junior Research Assistant of Central Scientific Research Laboratory;* ***A.N. Ivanov*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Head of Central Scientific Research Laboratory, DSc.*

Дата поступления — 15.03.2021 г. Дата принятия в печать — 26.05.2021 г.

Лагутина Д.Д., Степанова Т.В., Савкина А.А., Иванов А.Н. **Влияние дозы лираглутида на эффективность коррекции микроциркуляторных нарушений при абсолютной инсулиновой недостаточности у белых крыс. Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (2): 231–236.**

Цель: исследовать действие агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 — лираглутида — на микроциркуляцию в условиях аллоксановой инсулиновой недостаточности у белых крыс в зависимости от применяемой дозы препарата. *Материал и методы*. Исследования проведены на 70 белых крысах, разделенных на четыре группы: 20 контрольных интактных животных, 20 животных группы сравнения с аллоксановым диабетом, 10 животных опытной группы № 1, которым на фоне инсулиновой недостаточности вводили лираглутид в дозе 0,2 мг/кг/сутки, 20 животных опытной группы № 2, у которых лираглутид применяли в дозе 0,4 мг/кг/сутки. У крыс оценивали диабетический статус, перфузию кожи тыльной поверхности стопы и механизмы модуляции кровотока методом лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ). *Результаты.* Установлено, что лираглутид в дозе 0,4 мг/кг/сутки, введенный крысам с аллоксан-индуцированной недостаточностью инсулина, полностью нормализует углеводный обмен и эффективнее улучшает состояние микроциркуляции по сравнению с его действием в дозе 0,2 мг/кг/сутки. *Заключение.* Коррекция лираглутидом микроциркуляторных нарушений происходит одновременно с коррекцией углеводного обмена у крыс с инсулиновой недостаточностью и зависит от дозы препарата. Дозозависимый эффект определяется влиянием на эндотелиальный механизм модуляции микрокровотока. Вместе с тем восстановление нейрогенного компонента сосудистого тонуса осуществляется независимо от дозы лираглутида.

Ключевые слова: сахарный диабет, микроциркуляция, лираглутид, эндотелиальная дисфункция, ангиопатия.

Lagutina DD, Stepanova TV, Savkina AA, Ivanov AN. **The Influence of liraglutide dose on the effectiveness of microcirculatory disorders correction in white rats with absolute insulin deficiency. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (2): 231–236.**

The aim is to study of the dose-dependent effects of glucagon-like peptide-1 receptors agonist liraglutide on the microcirculation of white rats under the alloxan-induced insulin deficiency. *Material and methods*. The studies were carried out on 70 white rats, divided into 4 groups: 20 control intact animals, 20 animals of the comparison group with alloxan diabetes, 10 animals with insulin deficiency, which were injected with liraglutide at a dose of 0.2 mg/kg/day (experimental group No 1) and, 20 animals with insulin deficiency of which were treated with liraglutide at a dose of 0.4 mg/kg/day (experimental group No 2). Diabetic status, skin perfusion of the posterior paw and mechanisms of blood flow modulation were assessed in all groups of animals. *Results.* It was found that the administration of liraglutide at a dosage of 0.4 mg/kg/day allows achieving complete normalization of carbohydrate metabolism in rats with alloxan-induced insulin deficiency, and it is more effectively improves the state of microcirculation compared with the use of a dosage of 0.2 mg/kg/day. *Conclusion*. The effectiveness of the correction of microcirculatory disorders with liraglutide correlates to the correction of carbohydrate metabolism in rats with insulin deficiency and depends on the dose of the drug. The dose-dependent effect is determined by the endothelial mechanism of microcirculation modulation. At the same time, the restoration of the neurogenic component of the vascular tone is independent from the dose of liraglutide.

Keywords: diabetes mellitus, microcirculation, liraglutide, endothelial dysfunction, angiopathy.

Введение. В настоящее время во всем мире наблюдается беспрецедентный рост заболеваемости сахарным диабетом, а также ассоциированных с ним сосудистых осложнений [1]. Микро- и макроангиопатии являются одной из основных причин инвалидности и смертности при сахарном диабете, развитие которых, как правило, начинается с поражений сосудов микроциркуляторного русла [2]. Это обусловлено высокой ролью последнего в обеспечении транскапиллярного обмена [3]. В результате расстройства кровообращения на уровне микроциркуляции возникают трофические нарушения с вовлечением крупных сосудов и нервных стволов в патологический процесс, что приводит к нарушению сосудистой иннервации и прогрессированию осложнений [4].

Известно, что одним из ключевых факторов риска развития сосудистых осложнений сахарного диабета является эндотелиальная дисфункция, возникающая под влиянием хронической гипергликемии, дислипидемии и окислительного стресса [5]. Это определяет эндотелий как одну из терапевтических мишеней при лечении пациентов с сахарным диабетом. Особое значение эффективная коррекция микроциркуляторных нарушений приобретает у больных диабетом I типа, сопровождающимся абсолютной инсулиновой недостаточностью. Это связано с тем, что коррекция гипергликемии у этой категории больных осуществляется заместительной терапией инсулином, который оказывает негативное влияние на эндотелий-зависимую дилатацию сосудов, способствуя развитию эндотелиальной дисфункции, а следовательно, и прогрессированию микроциркуляторных нарушений [6]. Именно поэтому целесообразно изучение ангиопротекторных свойств альтернативных сахароснижающих препаратов, в частности аналогов инкретинов, таких как глюкагоноподобный пептид-1 (ГГП-1), обладающих инсулиннезависимым механизмом действия у пациентов с I типом сахарного диабета.

В настоящее время доказана высокая эффективность в коррекции гликемического профиля при лечении пациентов с сахарным диабетом II типа лираглутида [7]. Вместе с тем некоторыми авторами показаны положительные эффекты лираглутида и при сахарном диабете I типа, такие как снижение уровня гликированного гемоглобина, концентрации глюкозы, массы тела, а также потребности больных в инсулине [8]. Кроме того, имеются некоторые данные, согласно которым лираглутид обладает непосредственным ангиопротекторным действием, препятствуя развитию эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете II типа [9].

Учитывая лидирующие позиции сосудистых осложнений в структуре инвалидности и смертности пациентов с сахарным диабетом, ключевую роль поражений микроциркуляторного русла в качестве начального этапа развития диабетических ангиопатий, а также перспективы применения лираглутида для совершенствования терапевтической коррекции гипергликемии, значительный научный и практический интерес представляет исследование ангиотропных эффектов препарата и их зависимость от используемой дозы.

Цель — исследовать действие агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 — лираглутида — на микроциркуляцию в условиях аллоксановой инсулиновой недостаточности у белых крыс в зависимости от применяемой дозы препарата.

Материал и методы. Эксперимент был выполнен на 70 белых крысах, разделенных случайным образом на следующие группы: 1) контрольная — 20 интактных животных; 2) группа сравнения — 20 животных с аллоксановой инсулиновой недостаточностью; 3) опытная группа №1 — 10 животных, которым на фоне экспериментального диабета вводили лираглутид в дозировке 0,2 мг/кг/сутки, 4) опытная группа №2 — 20 животных, получавших инъекции лираглутида в дозировке 0,4 мг/кг/сутки на фоне экспериментального диабета. Животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении, свободном доступе к воде и пище. Проведенные исследования соответствовали положениям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, требованиям национального руководства по содержанию и уходу за лабораторными животными и одобрены этическим комитетом Саратовского ГМУ имени В.И. Разумовского (протокол №1 от 5 февраля 2019 г.). Экспериментальную инсулиновую недостаточность у животных моделировали подкожным введением 5%-го раствора аллоксана в 0,9%-м растворе NaCl из расчета 100 мг/кг массы тела животного [10].

Анализ современной литературы показывает возможность применения у крыс двух дозировок лираглутида — 0,2 и 0,4 мг/кг/сутки [11], поэтому коррекцию нарушений углеводного обмена и микроциркуляции осуществляли подкожным введением лираглутида с 21-х по 42-е сутки эксперимента в дозировках 0,2 и 0,4 мг/кг/сутки.

Выраженность нарушений углеводного обмена у крыс интактной группы, группы сравнения и опытных групп оценивали натощак по уровню глюкозы крови, определяемой портативным глюкометром Accu-Chek Performa Nano (Roche Diagnostics, Швейцария) и концентрации HbA1c в крови с использованием реактивов фирмы Diagnostic Systems GmbH (Германия) на анализаторе Sapphire 400 (Hirose Electronic System, Япония).

Для исследования параметров микроциркуляции применяли метод ЛДФ с использованием анализатора «ЛАКК-ОП» (НПП «Лазма», Россия). Регистрацию ЛДФ-грамм осуществляли на 42-е сутки эксперимента у всех групп животных на коже тыльной поверхности стопы. Определяли показатель перфузии в перфузионных единицах. С помощью вейвлет-анализа определяли нормированные амплитуды эндотелиальных, нейрогенных, миогенных, дыхательных и сердечных колебаний.

Статистическую обработку полученных экспериментальных данных производили с помощью программы «Statistica 10» (StatSoft, США). Проводили проверку нормальности распределения полученных данных с помощью *W*-критерия Шапиро — Уилка. Большинство полученных данных не соответствуют закону нормального распределения. В связи с этим проводили расчет медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (Q1; Q3), а для сравнения групп между собой использовали непараметрический *U*-критерий Манна — Уитни. Критический уровень *p* при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты. В ходе проведенных исследований у животных группы сравнения обнаружено значимое увеличение концентраций глюкозы натощак и гликированного гемоглобина по сравнению с таковыми

Ответственный автор — Лагутина Дарья Дмитриевна
Тел.: +7 (937) 1428883
E-mail: darya.lagutina@yandex.ru

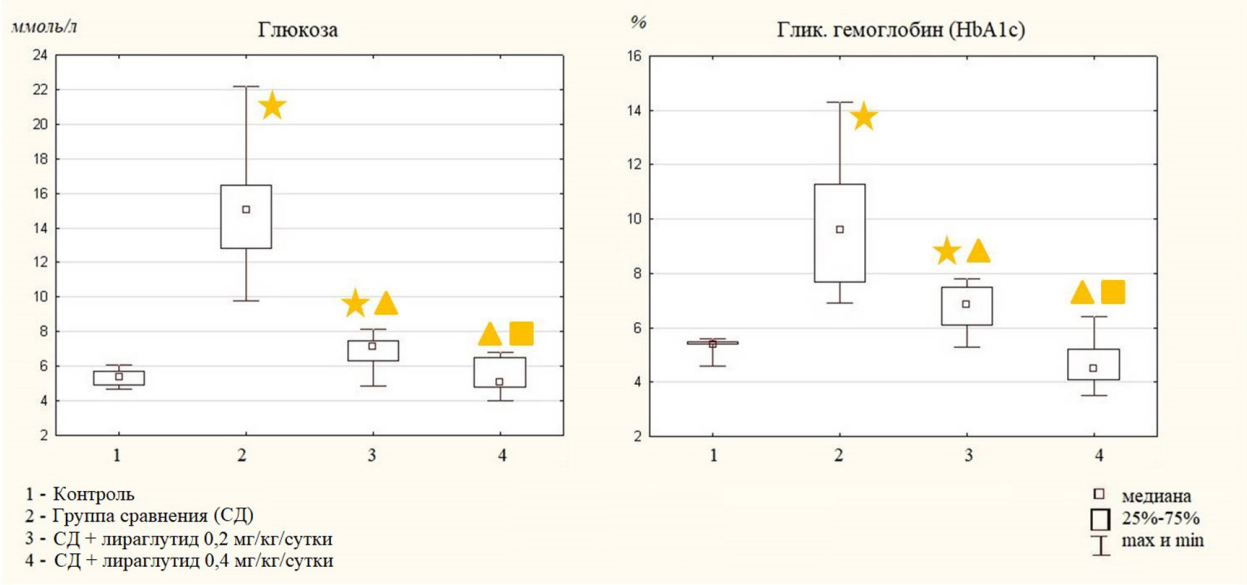


Рис. 1. Изменение показателей углеводного обмена у крыс при курсовом введении лираглутида на фоне абсолютной инсулиновой недостаточности. Статистически значимые различия обозначаются: звездой — по сравнению с контролем, треугольником — по сравнению с группой сравнения, прямоугольником — по сравнению с дозировкой 0,2 мг/кг/сутки: СД — сахарный диабет

у контрольных животных, что верифицировало развитие аллоксанового диабета (рис. 1).

У животных опытной группы № 1 лираглутид, применяемый в дозе 0,2 мг/кг/сутки в течение 21 суток (в период с 21-х по 42-е сутки эксперимента), достоверно снижал уровень глюкозы в крови натощак на 52% относительно группы сравнения, однако значения оставались выше контрольных. Концентрация гликированного гемоглобина в крови у крыс этой опытной группы на 42-е сутки эксперимента была на 23% ниже, чем у крыс группы сравнения, но на 28% выше контрольных значений.

Уровень глюкозы в крови натощак на 42-е сутки эксперимента у животных опытной группы № 2, которым лираглутид вводили в дозе 0,4 мг/кг/сутки, был в 3 раза ниже относительно значений группы сравнения и не имел статистически значимой разницы с контрольной группой. Концентрация гликированного гемоглобина у данных животных на 42-е сутки эксперимента была на 53% ниже, чем у крыс с аллоксановым диабетом, и статистически значимо не отличалась от контроля.

При сравнении двух опытных групп между собой установлено, что при введении препарата в дозировке 0,4 мг/кг/сутки уровень глюкозы натощак на 42-е сутки эксперимента на 30% ниже, чем при дозировке 0,2 мг/кг/сутки. При этом концентрация гликированного гемоглобина также достоверно ниже значений группы с меньшей дозировкой препарата.

Из этого можно заключить, что введение лираглутида белым крысам с абсолютной инсулиновой недостаточностью в течение 21 суток в дозировке 0,2 мг/кг/сутки позволяет добиться частичной нормализации углеводного обмена. В то же время увеличение дозы лираглутида до 0,4 мг/кг/сутки приводит к полной нормализации уровней глюкозы и гликированного гемоглобина у животных с аллоксановым диабетом.

При оценке состояния микроциркуляторного русла установлено, что у животных группы сравнения на 42-е сутки эксперимента наблюдалось статистически значимое снижение перфузионного показателя по сравнению с животными в контрольной группе, свидетельствующее о редукции тканевого кровотока (рис. 2).

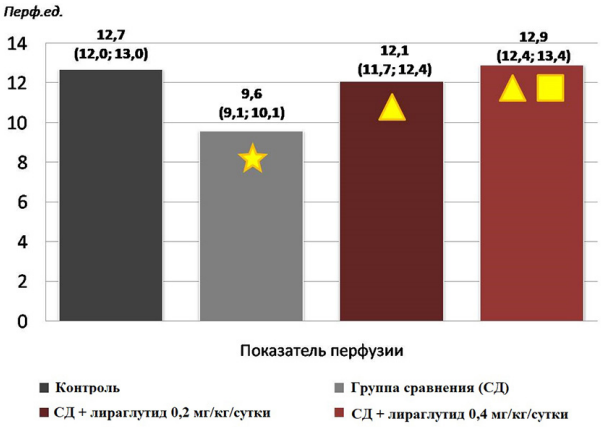


Рис. 2. Изменение перфузии кожи тыльной поверхности стопы у крыс при курсовом введении лираглутида на фоне абсолютной инсулиновой недостаточности. Статистически значимые различия обозначаются: звездой — по сравнению с контролем, треугольником — по сравнению с группой сравнения, прямоугольником — по сравнению с дозировкой 0,2 мг/кг/сутки

У животных опытной группы № 1 при введении лираглутида в дозе 0,2 мг/кг/сутки на фоне инсулиновой недостаточности к 42-м суткам эксперимента наблюдалось повышение перфузионного показателя на 26% (p<0,001) относительно группы сравнения. Показатель перфузии в данной группе не имел статистически значимых различий со значениями контрольной группы, что свидетельствовало об улучшении состояния микрокровотока.

При введении лираглутида в дозе 0,4 мг/кг/сутки у животных опытной группы № 2 перфузионный показатель был на 34% выше (p<0,001), чем в группе сравнения, и полностью восстанавливался до уровня контрольной группы.

Изменение нормированных амплитуд колебаний кровотока у животных при введении лираглутида на фоне экспериментального диабета, (Me (Q25; Q75)

Показатели	Контроль (n=20)	Группа сравнения (диабет) (n=20)	Опытная группа (диабет + лираглутид 0,2 мг/кг/сутки) (n=10)	Опытная группа (диабет + лираглутид 0,4 мг/кг/сутки) (n=20)
Амплитуда эндотелиальных колебаний, усл. ед.	17,7 (14,0; 20,0)	9,5 (8,5; 10,9) p_1= 0,002	11,7 (7,8; 12,5) p_1= 0,017 p_2=0,438	18,3 (12,8; 23,5) p_1=0,583 p_2=0,001 p_3=0,003
Амплитуда нейрогенных колебаний, усл. ед.	11,2 (10,3; 14,3)	10,0 (7,7; 11,3) p_1=0,043	13,2 (8,6; 13,9) p_1= 0,859 p_2=0,095	9,7 (7,2; 12,3) p_1=0,074 p_2=0,785 p_3=0,180
Амплитуда миогенных колебаний, усл. ед.	10,3 (9,9; 10,5)	10,3 (8,0; 12,2) p_1=0,905	9,4 (8,5; 13,9) p_1=0,929 p_2=0,905	9,2 (5,8; 11,5) p_1=0,303 p_2=0,265 p_3=0,319

Примечание: p_1 — уровень значимости по сравнению с контролем, p_2 — уровень значимости относительно группы сравнения, p_3 — уровень значимости по сравнению с дозой лираглутида 0,2 мг/кг/сутки.

С помощью вейвлет-анализа ЛДФ-грамм установлено, что снижение кровотока в группе животных с аллоксановой инсулиновой недостаточностью сопровождалось перераспределением вклада активных механизмов модуляции микроциркуляции. Нормированные амплитуды эндотелиальных и нейрогенных колебаний на 42-е сутки эксперимента были достоверно ниже контрольных значений. Значения амплитуды миогенных колебаний статистически значимо не изменялись (таблица).

Установлено также, что восстановление показателя перфузии у животных опытной группы №1, у которых лираглутид применяли в дозировке 0,2 мг/кг/сутки, происходило преимущественно за счет увеличения амплитуд эндотелиальных колебаний на 23,2% (p=0,438) по отношению к группе сравнения. Нейрогенные колебания при использовании указанной дозировки не имели статистической разницы с контрольной группой. Наряду с этим при использовании дозировки 0,4 мг/кг/сутки амплитуда эндотелиальных колебаний у животных опытной группы №2 увеличивалась относительно группы сравнения на 92,6% (p=0,001).

При сравнении опытных групп между собой выявлено, что при использовании лираглутида в дозировке 0,4 мг/кг/сутки показатель перфузии кожи тыльной поверхности стопы у крыс с аллоксановой недостаточностью инсулина на 7% (p=0,012) выше, чем при использовании дозировки лираглутида 0,2 мг/кг/сутки (рис. 2). При этом амплитуды эндотелиальных осцилляций также статистически значимо выше в группе животных с большей дозировкой препарата, а амплитуды нейрогенных колебаний не имели существенной разницы между опытными группами с разной дозировкой препарата (таблица).

Таким образом, полученные данные подтверждают то, что курсовое введение лираглутида с 21-х суток эксперимента в дозировке 0,2 мг/кг/сутки значительно улучшает перфузию кожи тыльной поверхности стопы, преимущественно за счет стимуляции эндотелий-зависимой вазодилатации и снижения нейрогенного тонуса прекапиллярного звена микроциркуляторного русла. Курсовое введение лираглутида в дозировке 0,4 мг/кг/сутки наиболее эффективно корректирует развитие микроциркуляторных нарушений у белых крыс с аллоксановым диабетом, что проявляется большей степенью увеличения перфузии кожи тыльной поверхности стопы и эндотелий-зависимой вазодилатации по сравнению с курсом введения меньшей дозы.

Обсуждение. В ходе эксперимента с помощью ЛДФ обнаружено, что введение аллоксана приводит к статистически значимому снижению перфузионного показателя, а также нормированных амплитуд эндотелиальных и нейрогенных колебаний на 42-е сутки эксперимента. Это согласуется с данными предыдущих исследований, свидетельствующих о том, что редукция тканевого кровотока при аллоксановой недостаточности инсулина ассоциирована со снижением эндотелий-зависимой вазодилатации и повышением нейрогенного тонуса [12].

Целостность и функция эндотелия имеют решающее значение для тонической регуляции кровотока, в первую очередь за счет высвобождения сосудосуживающих и сосудорасширяющих факторов, которые изменяют просвет сосудов, что определяет локальный сосудистый тонус в каждом сегменте. Нарушение эндотелий-зависимой релаксации является характерной клинической особенностью эндотелиальной дисфункции, которая наблюдалась в экспериментальных моделях сахарного диабета [13].

Альтерирующее влияние на эндотелий оказывает хроническая гипергликемия, важным механизмом которой является активация протеинкиназы С, что приводит к запуску многочисленных внутриклеточных сигнальных механизмов, которые вызывают увеличение проницаемости сосудистой стенки, нарушение эндотелий-зависимой дилатации сосудов, подавляя активность растворимой гуанилатциклазы — фермента, с помощью которого NO реализует свои эффекты, в частности вазорелаксацию [14]. При этом важную роль в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета занимает активации окислительного стресса — дисбаланс прооксидантов и антиокислителей, приводящий к накоплению высокотоксичных продуктов свободнорадикального окисления, что, в свою очередь, ведет к развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции [15].

Результаты клинических исследований ангиопротекторного действия лираглутида в настоящее время продемонстрированы только у пациентов со вторым типом сахарного диабета и не являются однозначными. Так, было обнаружено улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации у пациентов с сахарным диабетом II типа под влиянием лираглутида [9]. Данные других авторов указывают на то, что терапия лираглутидом не оказывает существенного влияния

ни на коронарную, ни на периферическую микрососудистую функцию у пациентов с сахарным диабетом II типа [16]. Противоречивость приведенных литературных данных обусловливает необходимость дальнейших исследований характера и механизмов ангиопротекторных эффектов лираглутида при диабете.

В экспериментах *in vitro* продемонстрированы определенные биологические эффекты, возникающие в результате влияния ГПП-1 на эндотелий сосудов. Так, воздействие лираглутидом на эндотелиальные клетки приводит к увеличению продукции NO и значимому снижению уровня окислительного стресса [17]. Положительные эффекты влияния на эндотелий сосудов подтверждаются данными исследований *in vivo*. В частности, внутривенное введение самцам крыс нативного ГПП-1 в течение 2 ч сопровождалось значимым улучшением микрокровотока, подтвержденное ультразвуковым методом [18], что указывает на наличие непосредственного воздействия инкретинов на сосудистый тонус за счет индукции эндотелий-зависимой вазодилатации. Следует отметить, что на модели артериальной гипертонии у мышей аналоги глюкагоноподобного пептида снижают артериальное давление и оказывают эндотелий-протекторное действие независимо от уровня гликемии [18]. Следовательно, выявленные в ходе настоящего исследования положительные эффекты лираглутида на микроциркуляцию могут быть связаны с нормализацией углеводного обмена, что предотвращает дальнейшую альтерацию эндотелиальных клеток [17], либо с прямым эндотелий-протекторным действием данного препарата [18].

Согласно полученным данным, эффект лираглутида на перфузию микроциркуляторного русла зависит от дозы. Зависимость от дозы лираглутида также характерна для процесса восстановления амплитуды эндотелиальных колебаний и не характерна для нейрогенных колебаний, что указывает на чувствительность механизма эндотелий-зависимой дилатации к концентрации в кровотоке аналога ГГП-1. Следует отметить, что повышение амплитуды эндотелиальных колебаний указывает на увеличение продукции эндотелиоцитами эндогенного вазодилататора — оксида азота [19]. С одной стороны, это может быть обусловлено непосредственным влиянием лираглутида на эндотелий-зависимую дилатацию (увеличение прямого дилатирующего эффекта с увеличением дозы), с другой — больший эффект дозировки 0,4 мг/кг/сутки ассоциирован с полной нормализацией углеводного обмена, что предполагает выраженное уменьшение альтерации эндотелия гипергликемией. Ранее продемонстрированные результаты свидетельствуют о том, что лираглутид при применении в двух дозировках — 0,2 и 0,4 мг/кг/сутки — повышает сниженную концентрацию метаболитов оксида азота у крыс с сахарным диабетом. Это может расцениваться как восстановление продукции этого вазодилататора [11]. Показано, что лираглутид в определенных дозировках способен оказывать различное влияние на показатели углеводного обмена и липидный профиль. Однако значимых различий интенсивности повышения сывороточной концентрации метаболитов NO у крыс с сахарным диабетом при использовании указанных дозировок авторы не обнаружили. Следует отметить, что концентрация метаболитов NO в сыворотке представляет собой результирующую активность разных изоформ NO-синтазы и не коррелирует непосредственно с эндотелий-зависимой вазодилатацией. В частности, при заболеваниях сердечно-сосудистой системы развивающаяся дисфункция эндотелия ассоциирована с повышением уровня нитритов в кровотоке за счет активности индуцибельной формы NO-синтазы [20]. Таким образом, представленные результаты настоящего исследования уточняют характер реакций нитроксидэргической системы на введение лираглутида и указывают на зависимость активации эндотелиальной изоформы NO-синтазы от используемой дозировки.

Заключение. Результаты исследования позволяют заключить, что курс введения лираглутида вызывает восстановление микроциркуляции у крыс с аллоксановым диабетом дозозависимым образом, повышая перфузию кожи тыльной поверхности стопы относительно группы сравнения на 26 % при использовании дозы 0,2 мг/кг и на 34 % — при применении дозы 0,4 мг/кг. Нормализация микроциркуляции под действием лираглутида осуществляется за счет стимуляции эндотелий-зависимой вазодилатации и снижения тонуса прекапиллярного звена микроциркуляторного русла. Зависимость эффекта от дозировки лираглутида определяется различной интенсивностью восстановления эндотелий-зависимой вазодилатации. Между тем восстановление нейрогенного тонуса одинаково выражено при использовании указанных дозировок.

Полученные данные, характеризующие эндотелий-протекторные эффекты лираглутида, подтверждают целесообразность его применения у пациентов с сахарным диабетом для предотвращения развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России «Разработка технологий медикаментозной и немедикаментозной коррекции микроциркуляторных нарушений при сахарном диабете, сопровождающемся абсолютной недостаточностью инсулина, в условиях эксперимента» (регистрационный номер АААА-А19-119021190053-0).

References (Литература)

1. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal Register of Diabetes Mellitus. Diabetes mellitus 2017; 20 (1): 13–41. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет 2017; 20 (1): 13–41).

2. Strain WD, Paldánius PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. Cardiovasc Diabetol 2018; 17 (1): 57.

3. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. Eur J Prev Cardiol 2019; 26 (2): 25–32.

4. Bjerg L, Hulman A, Carstensen B, et al. Effect of duration and burden of microvascular complications on mortality rate in type 1 diabetes: an observational clinical cohort study. Diabetologia 2019; 62 (4): 633–43.

5. Knapp M, Tu X, Wu R. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy. Acta Pharmacol Sin 2019; 40 (1): 1–8.

6. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans. sites and mechanisms. Circulation 2002; (105): 576–82.

7. Zhang X, Shao F, Zhu L, et al. Cardiovascular and microvascular outcomes of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized

controlled cardiovascular outcome trials with trial sequential analysis. BMC Pharmacol Toxicol 2018; 19 (1): 58.

8. Dimitrios P, Michael D, Vasilios K. Liraglutide as adjunct to insulin treatment in patients with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Curr Diabetes Rev 2020; 16 (4): 313–26.

9. Simanenkova AV, Makarova MN, Vasina LV, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist diminishes endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients. Regional blood circulation and microcirculation 2018; 17 (2): 57–63. Russian (Симаненкова А. В., Макарова М. Н., Васина Л. В. и др. Агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1 уменьшает дисфункцию эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2018; 17 (2): 57–63).

10. Buxtiyarova IP, Drogovoz SM, Shhekina EG. Investigation of the hypoglycemic properties of raleukin on a model of alloxan diabetes in rats. Vestnik Kaz NMU 2014; (4): 301–4. Russian (Бухтиярова И. П., Дроговоз С. М., Щекина Е. Г. Исследование гипогликемических свойств ралейкина на модели аллоксанового диабета у крыс. Вестник КазНМУ 2014; (4): 301–4).

11. Zhang Q, Xiao X, Zheng J, et al. Liraglutide protects cardiac function in diabetic rats through the PPARα. Biosci Rep 2018; 38 (2): BSR20180059.

12. Ivanov AN, Antipova ON, Savkina AA, et al. Effect of liraglutide on microcirculation in rats with experimental diabetes mellitus associated with absolute insulin deficiency. Regional hemodynamics and microcirculation 2020; 19 (4): 61–9. Russian (Иванов А. Н., Антипова О. Н., Савкина А. А. и др. Влияние лираглутида на микроциркуляцию у крыс с экспериментальным сахарным диабетом, сопровождающимся абсолютной недостаточностью инсулина. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2020; 19 (4): 61–9).

13. Sukumaran V, Tsuchimochi H, Sonobe T, et al. Liraglutide treatment improves the coronary microcirculation in insulin resistant Zucker obese rats on a high salt diet. Cardiovasc Diabetol 2020; (19): 24.

14. Popyhova EB, Stepanova TV, Lagutina DD, et al. The role of diabetes in the onset and development of endothelial dysfunction. Problems of Endocrinology 2020; 66 (1): 47–55. Russian (Попыхова Э. Б., Степанова Т. В., Лагутина Д. Д. и др. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. Проблемы эндокринологии 2020; 66 (1): 47–55).

15. Dos Santos JM, Tewari S, Mendes RH. The role of oxidative stress in the development of diabetes mellitus and its complications. J Diabetes Res 2019; (5): 4189813.

16. Faber R, Zander M, Pena A, et al. Effect of the glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide on coronary microvascular function in patients with type 2 diabetes — a randomized, single-blinded, cross-over pilot study. Cardiovasc Diabetol 2015; (14): 41.

17. Ishibashi Y, Matsui T, Takeuchi M, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) inhibits advanced glycation end product (AGE) — induced upregulation of VCAM-1. Biochem Biophys Res Commun 2010; (391): 1405–8.

18. Chai W, Dong Z, Wang N, et al. Glucagon-like peptide 1 recruits microvasculature and increases glucose use in muscle via a nitric oxide-dependent mechanism. Diabetes 2012; (62): 888–96.

19. Krupatkin AI, Sidorov VV. Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation: A guide for doctors. Moscow: Medicina, 2005; 256 p. Russian (Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Лазерная допплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: руководство для врачей. М.: Медицина, 2005; 256 с.).

20. Ivanov AN, Grechikhin AA, Norkin IA, et al. Methods of endothelial dysfunction diagnosis. Regional blood circulation and microcirculation 2014; 13 (4): 4–11. Russian (Иванов А. Н., Гречихин А. А., Норкин И. А. и др. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2014; 13 (4): 4–11).

УДК 616.517-02-092 (048.8) Оригинальная статья

ОСОБЕННОСТИ МЕЖКЛЕТОЧНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ТРОМБОЦИТОВ И НЕЙТРОФИЛОВ, ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ АДГЕЗИОННЫЕ МОЛЕКУЛЫ, ПРИ ПСОРИАЗЕ

Н. В. Шерстенников *— ФГБОУ ВО «Северный ГМУ» Минздрава России, студент;* ***С. Л. Кашутин*** *— ФГБОУ ВО «Северный ГМУ» Минздрава России, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней, доктор медицинских наук;* ***А. К. Шерстенникова*** *— ФГБОУ ВО «Северный ГМУ» Минздрава России, доцент кафедры нормальной физиологии, кандидат медицинских наук;* ***О. В. Калмин*** *— ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», медицинский институт, заведующий кафедрой анатомии, профессор, доктор медицинских наук;* ***В. И. Николаев*** *— ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, заведующий кафедрой патологической физиологии, профессор, доктор медицинских наук.*

FEATURES OF INTERCELLULAR INTERACTION OF PLATELETS AND NEUTROPHILS EXPRESSING ADHESION MOLECULES IN PSORIASIS

N. V. Sherstennikov *— Northern State Medical University, Student;* ***S. L. Kashutin*** *— Northern State Medical University, Head of Department of Skin and Venereal Diseases, DSc;* ***A. K. Sherstennikova*** *— Northern State Medical University, Associate Professor of Department of Normal Physiology, PhD;* ***O. V. Kalmin*** *— Penza State University, Medical Institute, Head of Department of Human Anatomy, Professor, DSc;* ***V. I. Nikolaev*** *— North-Western State Medical University n. a. I. I. Mechnikov, Head of Department of Pathological Physiology, Professor, DSc.*

Дата поступления — 13.03.2021 г. Дата принятия в печать — 26.05.2021 г.

Шерстенников Н. В., Кашутин С. Л., Шерстенникова А. К., Калмин О. В., Николаев В. И. **Особенности межклеточного взаимодействия тромбоцитов и нейтрофилов, экспрессирующих адгезионные молекулы, при псориазе. Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (2): 236–240.**

Цель: определить особенности межклеточного взаимодействия тромбоцитов и нейтрофилов, экспрессирующих адгезионные молекулы, у пациентов, страдающих псориазом. *Материал и методы.* Обследованы 82 пациента в возрасте от 20 до 60 лет, страдающих вульгарным и экссудативным псориазом. В контрольную группу вошли 50 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 60 лет. Изучение спектра молекул адгезии на нейтрофилах проводили методом иммунофенотипирования на проточном цитометре FC-500 фирмы Beckman Coulter (США) с использованием моноклональных антител. Величину нейтрофило-тромбоцитарных коагрегатов определяли по методике, предложенной Ю. А. Витковским и соавт. (2006). *Результаты.* У больных псориазом по сравнению с группой контроля было выявлено низкое содержание межклеточных контактов нейтрофилов с тромбоцитами. Установлены низкие показатели нейтрофило-тромбоцитарных коагрегатов, образованных нейтрофилами с тремя, четырьмя, пятью сегментами в ядре. Формирование коагрегатов статистически

значимо коррелировало с экспрессией зрелыми нейтрофилами молекул адгезии LFA-1 и PECAM-1. *Заключение.* В условиях псориаза были выявлены низкие показатели межклеточного взаимодействия тромбоцитов с 3, 4, 5-сегментными нейтрофилами, что свидетельствует об усиленной миграции их из периферической крови в эпидермис. Ключевую роль в миграции нейтрофило-тромбоцитарных коагрегатов играют молекулы адгезии LFA-1 и PECAM-1.

Ключевые слова: молекулы адгезии, нейтрофилы, тромбоциты, псориаз.

***Sherstennikov NV, Kashutin SL, Sherstennikova AK, Kalmin OV, Nikolaev VI.* Features of intercellular interaction of platelets and neutrophils expressing adhesion molecules in psoriasis. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (2): 236–240.**

The aim of the study was to determine the features of intercellular interaction of platelets and neutrophils expressing adhesion molecules in patients suffering from psoriasis. *Material and Methods.* The study involved 82 patients aged 20 to 60 years, suffering from vulgar and exudative psoriasis. As a control group, 50 practically healthy persons aged from 20 to 60 years were examined. The study of the adhesion molecules spectrum on neutrophils was carried out on a Beckman Coulter FC-500 flow cytometer (USA) using monoclonal antibodies. The determination of neutrophils-platelet aggregates was carried out according to the method proposed by Y.A. Vitkovsky et al. (2006). *Results.* In patients with psoriasis, compared with the control group, a low content of intercellular contacts of neutrophils with platelets was revealed. Low values of neutrophils-platelet aggregates with 3, 4, and 5 segments in the nucleus, which were statistically significantly correlated with the adhesion molecules LFA-1 and PECAM-1, were found. *Conclusion.* In the conditions of psoriasis, low rates of intercellular interaction of platelets with 3, 4, and 5 segmental neutrophils indicate an increased migration of them from the peripheral blood to the epidermis. The adhesion molecules LFA-1 and PECAM-1 play a key role in the migration of platelet-derived neutrophils.

Keywords: adhesion molecules, neutrophils, platelets, psoriasis.

Введение. Изучение механизмов миграции нейтрофилов в кожу при псориазе, а также установление особенностей регуляции этого процесса представляют практический интерес, поскольку высокие показатели инфильтрационной активности этих сегментоядерных клеток в эпидермисе сопряжены с более тяжелым проявлением заболевания [1, 2]. Известно, что нейтрофилы движутся в очаг воспаления за счет экспрессии на них молекул адгезии, задействованных на всех трех этапах миграционного процесса: «роллинга», «прочной адгезии» и «трансмиграции» [3–6].

Доступный в литературе фактический материал показывает, что физиологические свойства тромбоцитов выходят за границы традиционного представления как участников процесса гемокоагуляции [7]. Тромбоциты благодаря своим адгезионным свойствам помогают нейтрофилам войти в зону воспаления, поскольку имеют весь комплекс сократительных актиномиозиновых белков, тем самым «тащат за собой» нейтрофилы в зону патологического процесса [8]. Отсутствие у нейтрофилов актиномиозинового мостика ограничивает возможности мигрировать через эндотелиальный слой капилляров, вследствие чего наряду с экспрессией молекул адгезии им необходимы дополнительные вспомогательные взаимодействия с коагрегатами тромбоцитов, обеспечивающие усиленную миграцию нейтрофильных лейкоцитов в ткани [9].

Известно, что тяжесть течения псориатического воспаления зависит от активности миграции нейтрофилов в кожу [10]. Исходя из этого представляет интерес изучение особенностей межклеточных контактов кровяных пластинок с сегментоядерными нейтрофилами при участии молекул адгезии. Этот показатель является информативным, отображая процессы рекрутирования нейтрофилов в очаг поражения, интенсивность воспалительного процесса, а также служит предпосылкой для изучения одних из звеньев патогенеза псориаза [1, 2].

Цель нашего исследования — определить особенности межклеточного взаимодействия тромбоцитов и нейтрофилов, экспрессирующих адгезионные молекулы, у пациентов, страдающих псориазом.

Материал и методы. На базе клинико-диагностической поликлиники ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) было организовано обследование 82 пациентов, страдающих вульгарным и экссудативным псориазом (39 женщин и 43 мужчин), в возрасте от 20 до 60 лет (средний возраст 36,5±16,5). Критериями исключения были возраст до 18 и старше 60 лет, иные клинические формы псориаза: инверсный и пустулезный псориаз, псориатическая эритродермия, псориаз ладоней и подошв, псориатический артрит. В контрольную группу вошли 50 практически здоровых лиц (28 женщин и 22 мужчины) в возрасте от 20 до 60 лет (средний возраст 35,0±13,5), не имеющих на момент исследования острых, хронических заболеваний или их обострения. Исследование проходило с письменного согласия участников, с соблюдением основных правил биомедицинской этики, в соответствии с документом «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. с изменениями и дополнениями на 2008 г.).

Венозную кровь для исследования брали утром натощак из локтевой вены.

Определение спектра молекул адгезии на нейтрофилах проводили методом иммунофенотипирования на проточном цитометре FC-500 фирмы Beckman Coulter (США) с использованием моноклональных антител (фирмы изготовителя Dako (Дания)): L-селектин — (CD62L, FITC); LFA-1 (CD11a, FITC); ICAM-1 (CD54, FITC); LFA-3 (CD58, FITC); PECAM-1 (CD31, FITC). Этапы миграционной активности нейтрофилов оценивали по уровню экспрессии молекул адгезии:

L-селектин (CD62L) — экспрессируется на мембране нейтрофилов, участвует в первой фазе миграции «скольжения» («роллинга») по эндотелию, способствует иммобилизации у эндотелия и переходу ко второй фазе — фазе «прочной адгезии» [3–5];LFA-1 (Lymphocyte Function-Assosiated antigen-1; CD11a) — антиген-1, связанный с функцией лимфоцитов, относится к семейству интегринов и опосредует фазу миграции «прочная адгезия» к эндотелию нейтрофилов [3–5];

Ответственный автор — Шерстенникова Александра Константиновна
Тел.: +7 (911) 5552328
E-mail: a.sherstennikova@yandex.ru

ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1; CD54) — межклеточные молекулы адгезии-1 находятся на поверхности эндотелиальных клеток, нейтрофилов, являются лигандамиинтегринов, имеют структурную гомологию с иммуноглобулинами, активны в фазе «прочная адгезия» [6];

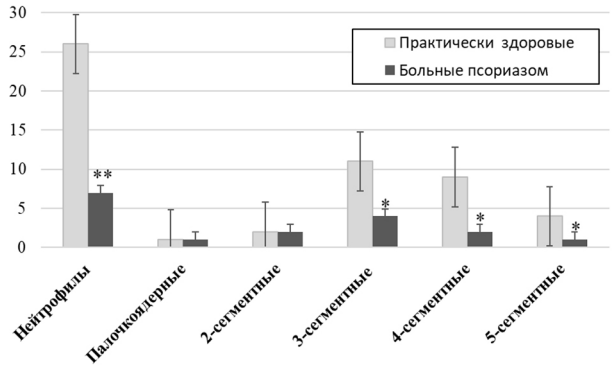
LFA-3 (Lymphocyte Function-Assosiated antigen-3; CD58) — антиген-3, связанный с функцией лимфоцитов, участвует в усилении адгезии между лейкоцитами и антигенпредставляющими клетками [3–5];

PECAM-1 (Platelet/Endothelial Cell Adhesion Molecule 1; CD31) — тромбоцитарные/эндотелиальные молекулы адгезии клеток активируют заключительную фазу –«трансмиграцию» — лейкоцитов через эндотелий [3–5].

Величину нейтрофило-тромбоцитарных коагрегатов определяли по методике, предложенной Ю. А. Витковским и соавт. (2006) [9]. Для этого мазки венозной крови высушивали, фиксировали в смеси Никифорова в течение 20 минут, затем окрашивали по Романовскому — Гимзе, после чего под увеличением ×1000 определяли число нейтрофило-тромбоцитарных коагрегатов на 100 клеток, что является абсолютным числом тромбоцитарной адгезии. При этом за коагрегат принимался нейтрофил, адгезировавший на своей поверхности три или более тромбоцитов.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерного пакета прикладных программ SPSS 13.0 for Windows. Распределение изучаемых показателей проверялось с помощью критерия Шапиро — Уилка. Было установлено, что оно отличалось от нормального, в связи с чем описание выборок проводили с помощью подсчета медианы (Me) и межквартильного интервала (Q25; Q75). Вероятность различий оценивали по непараметрическому критерию Колмогорова — Смирнова (*Z*). При сопоставлении двух зависимых групп по количественному признаку использовали метод Вилкоксона, для оценки связи качественных признаков — критерий χ^2. Корреляционный анализ проводили с определением коэффициентов Спирмена (ρ). Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$.

Результаты. У больных псориазом на 100 нейтрофилов приходилось по 7,0 (3,0; 15,0) межклеточных контактов с агрегатами тромбоцитов, что в три раза меньше, чем в группе контроля: 26,0 (23,0; 31,0); $Z=3,18$; $p<0,001$ (рисунок).



Количество нейтрофило-тромбоцитарных коагрегатов у практически здоровых и больных псориазом: * $p<0,05$; ** — $p\leq0,001$ (непараметрический критерий Колмогорова — Смирнова)

Установлено, что контакты палочкоядерных нейтрофилов с агрегатами тромбоцитов фиксировались только у половины пациентов с псориазом и половины обследуемых из группы контроля: 52,1 и 55,1%; $\chi^2=0,1$; $p>0,05$. Контакты 2-сегментноядерных нейтрофилов с агрегатами кровяных пластинок происходили чаще: у 71,8% больных псориазом и у 95,9% лиц из контрольной группы. Наблюдаемое различие между больными псориазом и группой контроля было статистически значимое ($\chi^2=11,23$; $p<0,001$). Факт наличия контактов тромбоцитов с тремя, четырьмя, пятью сегментами ядер наблюдался у всех обследуемых из группы контроля.

Значительно реже встречались соответствующие контакты в условиях псориаза. Так, с агрегатами тромбоцитов 3-сегментноядерные нейтрофилы контактировали только у 80,3% больных псориазом ($\chi^2=10,94$; $p<0,001$), 4-сегментные формы — у 76,1% ($\chi^2=13,67$; $p<0,001$), нейтрофилы с пятью и более сегментами ядра — у 49,3% ($\chi^2=35,49$; $p<0,001$). В основном с агрегатами тромбоцитов в периферической крови контактировали нейтрофилы с тремя, четырьмя, пятью и более ядерными сегментами, так как на 100 нейтрофилов с 1- и 2-сегментными ядрами приходилось только по одному контакту с агрегатами тромбоцитов. В условиях псориаза количество непосредственных контактов 3-сегментноядерных форм нейтрофилов значительно было меньше, чем в группе контроля: 4,0 (1,0;11,0) против 11,0 (9,0;13,0); $Z=3,07$; $p<0,001$. Также существенно реже контактировали с агрегатами тромбоцитов нейтрофилы, содержащие четыре, пять и более ядерных сегментов: 2,0 (0,39;8,0) против 9,0 (6,0;12,0); $Z=3,08$; $p<0,001$ и 1,0 (0,0;4,0) против 4,0 (2,5;6,0); $Z=2,57$; $p<0,001$.

Таким образом, контакты палочкоядерных нейтрофилов с агрегатами тромбоцитов регистрировались только у половины больных псориазом и половины обследуемых из группы контроля. В условиях псориаза непосредственные контакты нейтрофилов с тремя, четырьмя, пятью и более сегментами в ядре с агрегатами тромбоцитов в периферической крови встречались значительно реже, чем в группе контроля.

Определенный интерес представляет изучение вопроса «Какие молекулы адгезии отвечают за контакт нейтрофилов с агрегатами тромбоцитов на различных этапах миграционного процесса?».

На первом этапе миграционного процесса — «роллинг» — корреляционный анализ не выявил статистически значимых корреляций у больных псориазом между нейтрофилами, несущими молекулы адгезии L-селектина, с числом нейтрофилов, вступивших в непосредственный контакт с агрегатами тромбоцитов. Напротив, в группе контроля наблюдалось большее число изучаемых контактов, чем у больных псориазом, регистрировались статистически значимые корреляции между нейтрофилами, несущими молекулу L-селектина, с нейтрофилами, вступившими в контакт с агрегатами тромбоцитов. В основном это были нейтрофилы, содержащие три (ρ=0,35; $p<0,01$), четыре (ρ=0,42; $p<0,001$), пять и более сегментов в ядре (ρ=0,3; $p<0,01$).

На втором этапе миграционного процесса — «прочная адгезия» — у пациентов, страдающих псориазом, выявлялась статистически значимая корреляционная связь только в том случае, когда нейтрофилы экспрессировали молекулу LFA-1, а также имели три (ρ=0,27; p<0,01) и четыре сегмента в ядре (ρ=0,31; $p<0,001$). В группе контроля статистически значимые корреляции регистрировали

между нейтрофилами, несущими молекулу LFA-1 и имеющими не только три (ρ=0,61; *p*<0,001) и четыре (ρ=0,48; *p*<0,001) сегмента, но и два сегмента в ядре (ρ=0,52; *p*<0,001).

Не было обнаружено статистически значимых корреляционных связей у больных псориазом между величиной нейтрофилов, экспрессирующих адгезионную молекулу ICAM-1, и контактами с агрегатами тромбоцитов. Напротив, в группе практически здоровых лиц были установлены статистически значимые корреляции между содержанием 4- (ρ=0,33; *p*<0,01) и 5-сегментноядерными нейтрофилами (ρ=0,28; *p*<0,01) с экспрессированными молекулами адгезии ICAM-1 и контактами с агрегатами тромбоцитов.

У больных псориазом не было статистически значимых корреляций с нейтрофилами, имеющими молекулу LFA-3. В группе контроля наблюдали корреляции между нейтрофилами с молекулой LFA-3 и нейтрофилами с одним (ρ=0,29; *p*<0,01), тремя (ρ=0,28; *p*<0,01) и четырьмя (ρ=0,29; *p*<0,01) сегментами в ядре, контактировавших с агрегатами тромбоцитов в периферической крови.

На третьем этапе миграционного процесса — «трансмиграция» — у больных псориазом контакты нейтрофилов с агрегатами тромбоцитов происходили в том случае, если нейтрофилы экспрессировали молекулы PECAM-1, а также имели три (ρ=0,31; *p*<0,01) и четыре (ρ=0,31; *p*<0,01) сегмента в ядре. В группе контроля контакт нейтрофилов с агрегатами тромбоцитов происходил с нейтрофилами, содержащими молекулу PECAM-1, а также три (ρ=0,47; *p*<0,01), пять и более ядерных сегментов (ρ=0,49; *p*<0,01).

Обсуждение. Многочисленными исследованиями установлено, что все виды лейкоцитов могут вступать во взаимодействие с кровяными пластинками, которые способны облегчать миграцию их в очаг воспаления [7–9].

В результате нашего исследования у больных псориазом было выявлено низкое содержание коагрегатов нейтрофилов с тромбоцитами. Мы полагаем, что данный факт свидетельствует об усиленном миграционном процессе нейтрофилов с помощью межклеточных контактов с тромбоцитами в зоны воспаления эпидермиса.

Представляло интерес выяснить, какие именно сегментоядерные формы нейтрофилов наиболее активно мигрируют и востребованы в очаге воспаления.

У половины пациентов с псориазом и половины лиц группы контроля были обнаружены контакты тромбоцитов с палочкоядерными нейтрофилами — незрелыми, молодыми клетками и еще недостаточно приспособлеными для миграции через стенки эндотелия и подавления чужеродных антигенов [11].

В то же время при псориазе непосредственные межклеточные контакты нейтрофилов с тремя, четырьмя и пятью сегментами в ядре с агрегатами тромбоцитов в периферической крови встречались значительно реже, чем в группе контроля, что свидетельствует о повышенной миграции их из периферической крови в кожу. Следовательно, в условиях псориаза наблюдается усиленная миграция в эпидермис нейтрофилов с тремя, четырьмя и пятью сегментами в ядре, которые являются более зрелыми и достаточно активными для подавления чужеродных антигенов [11].

В доступной литературе нет информации о роли молекул адгезии в миграции нейтрофилов с агрегатами тромбоцитов из периферической крови в эпидермис. Не ясно, какие именно молекулы адгезии играют ключевую роль в процессе миграции нейтрофильных лейкоцитов в дерму.

При анализе полученных данных было выявлено, что в условиях псориаза регистрируемое снижение количества контактов между нейтрофилами и агрегатами тромбоцитов в периферической крови было сопряжено с наличием статистически значимых корреляций с нейтрофилами, несущими молекулы LFA-1 и PECAM-1.

Таким образом, основную роль в миграции нейтрофило-тромбоцитарных коагрегатов играют молекулы LFA-1, которые инициирует вторую фазу «прочной адгезии», и PECAM-1, участвующий в заключительной, третьей, фазе «трансмиграции».

Заключение. Представленные результаты исследования демонстрируют особенности межклеточного взаимодействия тромбоцитов и нейтрофилов, экспрессирующих адгезионные молекулы, у пациентов с псориазом. Низкие показатели количества коагрегатов тромбоцитов со зрелыми нейтрофилами с тремя, четырьмя и пятью сегментами ядер указывают на усиленную миграцию зрелых форм нейтрофилов из периферической крови в эпидермис. Межклеточные взаимодействия тромбоцитов и сегментоядерных нейтрофилов сопряжены с высокой экспрессией на их клеточных мембранах молекул адгезии LFA-1 и PECAM-1.

Дальнейшие исследования в области изучения межклеточного взаимодействия тромбоцитов и нейтрофилов привлекут внимание клиницистов к вопросам модуляции воспалительных процессов, появлению новых подходов в лечении псориаза путем воздействия на изменения уровня экспрессии адгезионных молекул.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Mordovcev VN, Mushet GV, Albanova VI. Psoriasis. Kishinev, 1991; 185 p. Russian (Мордовцев В.Н., Мушет Г.В., Альбанова В.И. Псориаз. Кишинёв, 1991; 185 с.).

2. Cvetkova GM, Mordovceva VV, Vavilov VN, Mordovcev AM. Pathomorphology of skin diseases: a guide for doctors. Moscow: Meditsina, 2003; 456 p. Russian (Цветкова Г.М., Мордовцева В.В., Вавилов В.Н., Мордовцев А.М. Патоморфология болезней кожи: руководство для врачей. М.: Медицина, 2003; 456 с.).

3. Karaulov AV, Kkhedri F, Kurnikov GY, et al. Serum levels of soluble adhesion molecules and histocompatibility molecules in psoriasis. Immunology 2016: 37 (2): 84–9. Russian (Караулов А.В., Кхедри Ф., Курников Г.Ю. и др. Сывороточный уровень растворимых молекул адгезии и молекул гистосовместимости при псориазе. Иммунология 2016: 37 (2): 84–9).

4. Smith C, Barker J. Cell trafficking and role of adhesion molecules in psoriasis. Clinics in Dermatology 1995; 13 (2): 151–60.

5. Cabrijan L, Lipozencic J. Adhesion molecules in keratinocytes. Clinics in Dermatology 2011; 29 (4): 427–31.

6. Bressan A, Pereira D, Medeiros PM, et al. Evaluation of ICAM-1 expression and vascular changes in the skin of patients with plaque, pustular, and erythrodermic psoriasis. Int J Dermatol 2018; 57 (2): 209–16.

7. Serebryanaya NB, Shanin SN, Fomicheva EE, et al. Platelets as activators and regulators of inflammatory and immune responses. Part 1. The main characteristics of platelets as inflammatory cells. Medical Immunology 2018; 20 (6): 785–96. Russian (Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е. и др. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Ч. 1: Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток. Медицинская иммунология 2018; 20 (6): 785–96).

8. Barinov EF, Grigoryan HV, Balykina AO, et al. Platelet-leukocyte aggregates of circulating blood as an early indicator of relapse of chronic obstructive pyelonephritis. Clinical Nephrology

2017; (4): 37–41. Russian (Баринов Э.Ф., Григорян Х.В., Балыкина А.О. и др. Тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты циркулирующей крови как ранний индикатор рецидива хронического обструктивного пиелонефрита. Клиническая нефрология 2017; (4): 37–41).

9. Vitkovskij YuA, Kuznik BI, Solpov AV. Pathogenetics ignificance of lymphocytic-platelet adhesion. Medical Immunology 2006; 8 (2): 745–8. Russian (Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. Медицинская иммунология 2006; 8 (2): 745–8).

10. Nikolashina OE, Bakulev AL. On the relationship of congenital and adaptive immunity in psoriasis. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2015; 11 (3): 421–3. Russian (Николашина О.Е., Бакулев А.Л. О взаимосвязи врожденного и адаптивного иммунитета при псориазе. Саратовский научно-медицинский журнал 2015; 11 (3): 421–3).

11. Matosova EV, Andryukov BG. Morphofunctional characteristics of neutrophil defense mechanisms in bacterial infections and their contribution to the pathogenesis of proinflammatory reactions. Hematology and Transfusiology 2017; 62 (4): 223–9. Russian (Матосова Е.В., Андрюков Б.Г. Морфофункциональная характеристика защитных механизмов нейтрофилов при бактериальных инфекциях и их вклад в патогенез провоспалительных реакций. Гематология и трансфузиология 2017; 62 (4): 223–9).

УДК 616.001–617.3 (470.44–21 Саратов): 929 Шершер Я. И. (045)

ВКЛАД САРАТОВСКИХ УЧЕНЫХ В СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ СУСТАВОВ (К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ Я. И. ШЕРШЕРА)

С. Е. Гришин *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, начальник отдела библиографической информации и документального обеспечения, доктор политических наук;* ***В. Ю. Ульянов*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, заместитель директора по научной и инновационной деятельности, доцент, доктор медицинских наук;* ***Д. М. Пучиньян*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, главный научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, профессор, доктор медицинских наук;* ***С. Н. Киреев*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры травматологии и ортопедии, доцент, кандидат медицинских наук;* ***Ю. Ю. Рожкова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, начальник отдела интеллектуальной собственности и трансфера технологий, патентный поверенный в РФ, регистрационный № 1388.*

CONTRIBUTION OF SARATOV SCIENTISTS TO THE DEVELOPMENT OF RUSSIAN ENDOPROSTHESIS (TO THE 90TH ANNIVERSARY OF YA. I. SHERSHER)

S. E. Grishin *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Head of Department of Bibliographic Information and Documentation Support, DSc;* ***V. Yu. Ulyanov*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Deputy Director for Science and Innovations, Associate Professor, DSc;* ***D. M. Puchinyan*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Chief Research Assistant of Department of Fundamental, Clinical and Experimental Research, Professor, DSc;* ***S. N. Kireev*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor of Department of Traumatology and Orthopedics, Associate Professor, PhD;* ***Yu. Yu. Rozhkova*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Head of Department of Intellectual Property and Technology Transfer, Patent Attorney of the Russian Federation, reg. №1388.*

Дата поступления — 7.04.2021 г. Дата принятия в печать — 26.05.2021 г.

Гришин С. Е., Ульянов В. Ю., Пучиньян Д. М., Киреев С. Н., Рожкова Ю. Ю. **Вклад саратовских ученых в становление и развитие отечественного эндопротезирования суставов (к 90-летию со дня рождения профессора Я. И. Шершера). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (2): 241–245.**

В статье описывается творческий путь Я. И. Шершера — травматолога-ортопеда, ученого и изобретателя, научный вклад которого связан со становлением отечественного эндопротезирования в травматологии и ортопедии. Искусственные тазобедренные суставы Я. И. Шершера были рекомендованы к применению в широкой медицинской практике лечебных учреждений страны. Разработки ученого оказали влияние на дальнейшее совершенствование эндопротезирования тазобедренного сустава в стране и мире. Вклад Я. И. Шершера как организатора науки заключается в активном участии в организации Республиканского артрологического центра РСФСР и в создании Центра по эндопротезированию суставов. Многие архивные документы вводятся в научный оборот впервые.

Ключевые слова: история медицины, история эндопротезирования, Я. И. Шершер, Саратовский медицинский институт.

Grishin SE, Ulyanov VYu, Puchinyan DM, Kireev SN, Rozhkova YuYu**. Contribution of Saratov scientists to the development of Russian endoprosthesis (to the 90th anniversary of Ya. I. Shersher). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (2): 241–245.**

The research follows the career of a trauma orthopedist, scientist, and inventor Ya. I. Shersher and his contribution to the development of joint replacement techniques in Russian traumatology and orthopedic science. Shersher's artificial hip joints were recommended for application in the clinical practice of Russian medical institutions. The scientist's inventions affected the further development of the hip replacement method in both in this country and around the world. Shersher's contribution as a science organizer involves active participation in the foundation of the Republican Arthrology Center of the Russian Soviet Federative Socialist Republic as well as the Joint Replacement Center. Many archive documents are introduced into scientific research for the first time.

Keywords: history of medical science, joint replacement history, Ya. I. Shersher, Saratov Medical Institute.

Удивительным является тот факт, что при признании эндопротезирования одним из величайших изобретений хирургии XX в. [1] практически отсутствуют публикации об отечественных ученых, стоявших у истоков создания нового научно-практического направления в травматологии и ортопедии — эндопротезирования. Проведенный нами анализ литературы за последние 50 лет позволил выявить всего четыре научные публикации, посвященные К.М. Сивашу, из них российских — всего две [2, 3]. С точки зрения истории травматологии и ортопедии остаются неисследованными творческие биографии пионеров эндопротезирования Я.И. Шершера, И.А. Мовшовича, А.С. Имамалиева.

Цель цикла статей, публикуемых в настоящем журнале, — восполнить существующие пробелы в истории развития эндопротезирования. Данная статья является третьей из цикла, посвященного становлению эндопротезирования в Саратове [4, 5], и освещает творческую жизнь доктора медицинских наук, профессора Якова Исаевича Шершера, одного из основоположников эндопротезирования в СССР, который наряду с Константином Митрофановичем Сивашом (рис. 1) стоял у истоков изобретения и внедрения в медицинскую практику первого поколения советских эндопротезов тазобедренного сустава. Конструкции К.М. Сиваша и Я.И. Шершера вызвали интерес во многих странах мира.

Яков Исаевич Шершер (рис. 2) родился 19 апреля 1931 года в г. Тирасполе Молдавской ССР. В 1954 г. он окончил Киргизский государственный медицинский институт по специальности «врач-лечебник». Трудовой путь Я.И. Шершер начал врачом-ортопедом Республиканского детского костно-туберкулезного санатория во Фрунзенской области Киргизии, с 1956 по 1961 г. был травматологом клиники неотложной хирургии Республиканской больницы (г. Фрунзе) [6].

В 1961 г. Я.И. Шершер переехал в Казахстан, и в течение пяти лет работал в Алма-Ате врачом-травматологом Республиканского госпиталя для инвалидов Отечественной войны. В 1963 г. без отрыва от лечебной деятельности он поступил в заочную аспирантуру Казахского института клинической и экспериментальной хирургии Академии наук Казахской ССР. В 1965 г. Яков Исаевич досрочно заканчивает аспирантуру, успешно защитив 28 марта 1966 г. на Объединенном ученом совете институтов физиологии, краевой патологии, клинической и экспериментальной хирургии АН Казахской ССР кандидатскую диссертацию на тему «К вопросу остеосинтеза рассасывающимся металлом» [7].

С 1966 г. началась и педагогическая деятельность Я.И. Шершера: он был принят на работу в качестве ассистента кафедры хирургии Алма-Атинского медицинского института.

С 1968 г. жизнь Якова Исаевича стала связана с Саратовом, где он продолжил работу ассистентом на созданной за два года до этого кафедре травматологии и ортопедии Саратовского медицинского института, руководимой тогда доктором медицинских наук, профессором Ариадной Евгеньевной Аболиной. Я.И. Шершер интенсивно разрабатывал одну из актуальных проблем травматологии и ортопедии — лечения пациентов с тяжелой патологией крупных суставов — и пришел к пониманию важности проблемы их эндопротезирования: необходимости замены тазобедренного сустава на искусственный как единственный безальтернативный метод лечения при травматических повреждениях головки и шейки бедренной кости, их последствий и большинства заболеваний тазобедренного сустава. Уже в эти годы молодой ученый закладывает фундамент своих будущих достижений в науке: летом 1970 г. Я.И. Шершер создает предназначенный для восстановления утраченной подвижности в тазобедренном суставе при заболеваниях и последствиях травмы разборный искусственный тазобедренный сустав, защищенный авторским свидетельством СССР № 428623 от 21 января 1974 г. Это был крупный концептуальный прорыв в создании конструкций искусственных тазобедренных суставов.

Новизна взгляда Я.И. Шершера была замечена, и в 1973 г. он был назначен приказом министра здравоохранения РСФСР руководителем Республиканского артрологического центра, созданного на базе Саратовского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии (СарНИИТО) [8]. За его плечами, несмотря на молодость, уже были опубликованы результаты 17 научных трудов и 12 изобретений. В годы работы в СарНИИТО Я.И. Шершер проявил себя как талантливый ученый-клиницист и экспериментатор.

В СарНИИТО с декабря 1973 г. по март 1975 г. им были разработаны все шесть самых известных конструкций эндопротезов. Их отличительной особенностью было упрощение конструкции при одновременном повышении износостойкости протеза, надежности соединения бедренного и тазового его компонентов, а также облегчения выполнения операции.

Большой научный и творческий поиск Я.И. Шершера лег в основу его докторской диссертации «Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава» [9]. Диссертация была успешно защищена в 1975 г.

Разработанные Я.И. Шершером эндопротезы Коллегией Министерства здравоохранения СССР были включены в план союзного внедрения. Приказом министра здравоохранения СССР № 501 от 17 мая 1976 г. искусственные тазобедренные суставы Я.И. Шершера были рекомендованы к применению в широкой медицинской практике лечебных учреждений страны.

На посту руководителя Республиканского артрологического центра Я.И. Шершер проявил себя способным организатором. Его деятельность была одобрена 15 августа 1975 г. Коллегией Министерства здравоохранения РСФСР с вынесением благодарности и награждением нагрудным знаком «Победитель социалистического соревнования» за 1974 г.

В 1976 г. Государственный комитет по науке и технике Совета Министров СССР выделил Саратовскому медицинскому институту финансирование для развертывания научных исследований по эндопротезированию суставов, а сам Яков Исаевич приказом министра здравоохранения РСФСР 7 сентября 1976 г. был переведен на работу в Саратовский медицинский институт.

24 августа 1978 г. в Саратовском медицинском институте на факультете усовершенствования врачей была создана кафедра травматологии и ортопедии на базе 9-й городской клинической больницы. В сентябре 1978 г. Я.И. Шершер приказом ректора был назначен исполняющим обязанности заведующего но-

Ответственный автор — Гришин Сергей Евгеньевич
Тел.: +7 (927) 1222498
E-mail: bib@sarniito.com

Рис. 1. Пионеры советского эндопротезирования Константин Митрофанович Сиваш (слева) и Яков Исаевич Шершер (справа) во время обсуждения конструкций эндопротезов. Ориентировочно 1970-е гг. Источник: личный архив С. Н. Киреева. Публикуется впервые

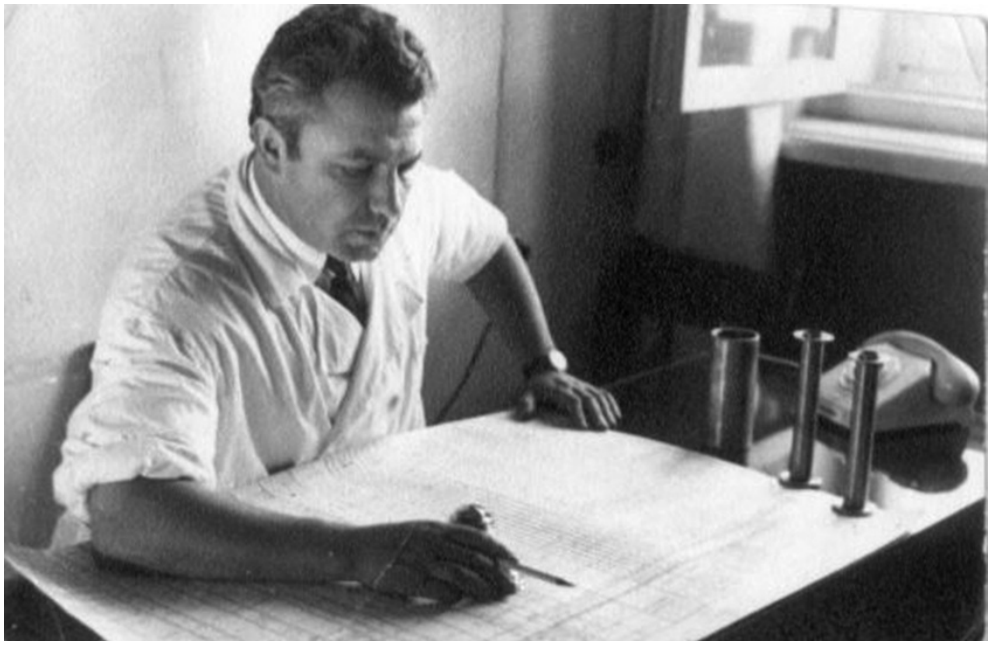


Рис. 2. Яков Исаевич Шершер в рабочем кабинете.
Источник: личный архив С. Н. Киреева. Публикуется впервые.

вой кафедры, а 28 ноября 1978 г. избран по конкурсу на эту должность. С 15 февраля 1979 г. на кафедре начался учебный процесс. В должности заведующего кафедрой Яков Исаевич проработал 21 год.

С первых дней работы на кафедре Я. И. Шершер придавал значение визуализации и наглядности преподавания. Сотрудниками кафедры были изготовлены 15 макетов костей скелета с аппаратами Илизарова, устройства для репозиции и лечения переломов, конструкции для остеосинтеза костей, эндопротезы суставов, стенд «Остеосинтез при переломах различных локализаций костей нижней конечности». Для лекций и практических занятий кафедральные работники под руководством Я. И. Шершера (чтобы понять масштаб работы, напомним, что компьютерной техники и удобных программ в тот период еще не было) изготовили 214 таблиц, 700 слайдов, подготовили в соответствии с темами занятий 699 рентгенограмм. Лечебно-образовательной базой кафедры стали отделение ортопедии на 40 коек и отделение травматологии на 60 коек Саратовской городской клинической больницы № 9. Операционный

Рис. 3. Профессор Я. И. Шершер с эндопротезом собственной конструкции перед операцией. Слева направо: Р. Ф. Сабиров (анестезиолог), ассистент кафедры В. В. Филиппов, заведующий кафедрой Я. И. Шершер, младший научный сотрудник П. А. Зуев. Публикуется впервые. Источник: [14]

блок этих отделений состоял из четырех операционных, одна из которых была предназначена только для эндопротезирования суставов.

Ежегодно на кафедре проходили специализацию и повышали свою квалификацию на курсах усовершенствования от 80 до 100 врачей. Для преподавателей вузов коллективом кафедры было издано методическое пособие «Современные методы лечения переломов и вывихов опорно-двигательного аппарата» [10].

В 1980 г. Якову Исаевичу было присвоено ученое звание профессора по кафедре травматологии и ортопедии.

Я. И. Шершер основным научным направлением кафедры выбрал разработку новых методов медицинской реабилитации больных с тяжелыми заболеваниями и последствиями травм тазобедренного сустава. Государственным комитетом СССР по науке и технике данная тема была признана очень актуальной, поэтому кафедре, помимо семи ставок профессорско-преподавательского состава, было выделено дополнительное финансирование для организации при кафедре специальной группы усиления по эндопротезированию суставов в составе 12 человек (4 младших научных сотрудника, 1 переводчик, 2 инженера, 5 рабочих). Одновременно в организационной структуре травматолого-ортопедических отделений больницы для внедрения разработок кафедры в практическое здравоохранение дополнительно были выделены 16 ставок медицинских работников, в том числе 8 врачей и 8 медсестер.

Для проведения научных исследований на кафедре были организованы экспериментальные мастерские, лаборатория биомеханики, лаборатория биохимии и фотолаборатория. На кафедре одной из первых в провинции была создана патентная картотека, охватывавшая изобретения по разрабатываемой проблеме за последние 30 лет, были сделаны переводы 200 работ и трех ключевых монографий, опубликованных за рубежом.

Созданный коллектив в короткие сроки разработал десятки новых конструкций и инструментов для выполнения операций. Одновременно проводились исследования по реакции тканей, окружающих искусственный тазобедренный сустав, в динамике функционирования в условиях организма человека. По указанной проблеме на кафедре были выполнены первые в России пять диссертаций, в том числе одна докторская и четыре кандидатских. Коллективом кафедры были получены 54 авторских свидетельства СССР и 48 патентов РФ на изобретения.

В 1981 г. на базе кафедры для руководителей клиник научно-исследовательских институтов травматологии и ортопедии страны и заведующих кафедрами травматологии и ортопедии медицинских институтов была проведена Республиканская школа-семинар по эндопротезированию тазобедренного сустава.

Результаты научной работы кафедры были внедрены в практическую деятельность НИИ скорой помощи имени Н. В. Склифосовского, Первого Московского медицинского института имени И. М. Сеченова, Московского медицинского стоматологического института, Саратовского и Иркутского НИИТО и других организаций.

Деятельность Я. И. Шершера по организации новой кафедры, постановке учебно-методической, научной и лечебной работы была одобрена решением Коллегии Министерства здравоохранения РСФСР от 10 февраля 1981 г. Одновременно коллегия приняла решение о создании на базе кафедры Республиканского центра по эндопротезированию суставов — первого и единственного в Советском Союзе (рис. 3). К слову, Московский городской центр эндопротезирования суставов был организован лауреатом Государственной премии СССР в области медицины, профессором И. А. Мовшовичем на базе больницы имени С. П. Боткина только в 1989 г. [11, 12].

Многогранен научный потенциал профессора Я. И. Шершера. Диапазон научных исследований Яко-

ва Исаевича охватывает многие разделы травматологии и ортопедии. Им разработаны оригинальные конструкции для остеосинтеза переломов предплечья, шейки бедра, мыщелков коленного сустава, созданы инструменты для выполнения операций эндопротезирования. Результаты научных изысканий, выполненных Я. И. Шершером, опубликованы в 185 работах.

Конструкция эндопротеза тазобедренного сустава Я. И. Шершера экспонировалась в 1978 г. на Международной выставке в г. Брно (Чехия), в 1982 г. получила диплом на Международной Лейпцигской ярмарке (ГДР), в 1983 г. Я. И. Шершер за создание искусственного тазобедренного сустава и его внедрение в практику здравоохранения был награжден Золотой медалью ВДНХ СССР, в 1985 г. его конструкция удостоена грамоты международной выставки «ЭКСПО-85» в г. Пловдив (Болгария), в 1986 г. — Бронзовой медали ВДНХ СССР. В 1985 г. постановлением саратовского областного совета ВОИР от 26 июня 1985 г. ученому было присвоено звание «Лучший изобретатель Саратовской области» [13].

Изобретательский потенциал Я. И. Шершера реализован в многочисленных изобретениях, защищенных авторскими свидетельствами СССР и патентами РФ, а также 44 патентами США, Англии, Франции, ФРГ, Италии, Швейцарии. Ему присвоено почетное звание «Заслуженный изобретатель РСФСР». В 1981 г. за заслуги в области изобретений новых медицинских технологий и изделий он был награжден Почетной грамотой Президиума Верховного Совета РСФСР. Якову Исаевичу на определенном жизненном этапе повезло: его имя стало визитной карточкой изобретателей Поволжья. О нем и его изобретениях писали самые влиятельные газеты Советского Союза («Правда», «Советская Россия», «Гудок» и др.), была опубликована статья в журнале «Советский Союз», выходившем на 19 языках и распространявшемся по всему миру для пропаганды советских достижений.

Свидетельством авторитета Я. И. Шершера является и то, что он с 1983 г. и в течение продолжительного времени был членом государственной комиссии по травматологии и ортопедии Комитета по новой медицинской технике Министерства здравоохранения СССР.

В 1986 г. он был награжден орденом «Знак Почета». Неоднократно Я. И. Шершер был удостоен ведомственных наград (знак «Отличнику здравоохранения СССР», Благодарность Министерства здравоохранения РСФСР и др.).

Завершая статью, следует подчеркнуть, что вклад профессора Я. И. Шершера в развитие травматологии и ортопедии связан со становлением отечественного эндопротезирования. Искусственные тазобедренные суставы Я. И. Шершера были рекомендованы к применению в широкой медицинской практике лечебных учреждений страны. Разработки ученого оказали влияние на дальнейшее совершенствование эндопротезирования тазобедренного сустава в стране и мире. Вклад Я. И. Шершера как организатора науки заключается в активном участии в организации Республиканского артрологического центра РСФСР и в создании Центра по эндопротезированию суставов.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках инициативного плана НИР НИИТОН СГМУ «Комплексный анализ становления и развития травматологии, ортопедии и нейрохирургии в России» (номер государственной регистрации НИОКТР АААА-А20-120022190006-9).

References (Литература)

1. Volokitina EA. The history of development and the scopes for reconstructive endoprosthetics at FSI RISC «RTO». Genij Ortopedii. 2008; (4): 10–20. Russian (Волокитина Е. А. История развития и возможности реконструктивного эндопротезирования во ФГУ РНЦ «ВТО» им. академика Г. А. Илизарова. Гений ортопедии 2008; (4): 10–20).

2. Abdulkhabirov MA. Konstantin Seevash — warrior, surgeon, engineer and inventor. Zemskiy vrach 2012; 3 (14): 51–3. Russian (Абдулхабиров М. А. Константин Сиваш — воин, хирург, инженер и изобретатель. Земский врач 2012; 3 (14): 51–3).

3. Konstantin Mitrofanovich Sivash. Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie 1974; (3): 82. Russian (Константин Митрофанович Сиваш. Ортопедия, травматология и протезирование 1974; (3): 82).

4. Grishin SE, Puchinyan DM, Ulyanov VYu, et al. Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics contribution to the research of biomechanical problems in musculoskeletal system (on I. D. Kovaleva's 100th anniversary). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (3): 814–9. Russian (Гришин С. Е., Пучиньян Д. М., Ульянов В. Ю. и др. Вклад СарНИИТО в исследовании проблем биомеханики опорно-двигательного аппарата (к 100-летию И. Д. Ковалевой). Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (3): 814–9).

5. Grishin SE, Ulyanov VYu, Puchinyan DM, et al. I. I. Zhadyonov and his contribution to the development of traumatology and orthopaedics in the Russian Federation (to the 90th anniversary). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (1): 85–90. Russian (Гришин С. Е., Ульянов В. Ю., Пучиньян Д. М. и др. Вклад И. И. Жадёнова в развитие травматологии и ортопедии в Российской Федерации (к 90-летию со дня рождения). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (1): 85–90).

6. Archive of Saratov State Medical University. Fund 844, List 1, Case 5124, Sheet 2. Russian (Архив СГМУ, ф. 844, оп. 1, д. 5124, л. 2).

7. Shersher Yal. On osteosynthesis with absorbable metal: PhD abstract. Alma-Ata, 1966; 20 p. Russian (Шершер Я. И. К вопросу остеосинтеза рассасывающимся металлом: автореф. дис. … канд. мед. наук. Алма-Ата, 1966; 20 с.).

8. Akimova TN, Vinokurov VA, Grishin SE, et al. SarNIITO: Facets of Recognition/Norkin IA, Puchinyan DM, eds. Saratov: Promyshlennost Povolzhya, 2015; 118–9. Russian (Акимова Т. Н., Винокуров В. А., Гришин С. Е. и др. СарНИИТО: грани признания/под общ. ред. проф. И. А. Норкина, отв. ред. проф. Д. М. Пучиньян. Саратов: Промышленность Поволжья, 2015; 118–9).

9. Shersher Yal. Total hip replacement: DSc abstract. Saratov, 1975; 24 p. Russian (Шершер Я. И. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава: автореф. дис. … д-ра мед. наук. Саратов, 1975; 24 с.).

10. Contemporary methods for treatment fractures and dislocations of musculoskeletal system. In: Guide on practical traumatology studies/contributors: Shersher Ya. I., Homyak T. N., Filippov V. V., et al. Saratov: Publishing House of Saratov State University, 1979; 57 p. Russian (Современные методы лечения переломов и вывихов опорно-двигательного аппарата: метод. пособие к практ. занятиям по травматологии/сост. Я. И. Шершер, Т. Н. Хомяк, В. В. Филиппов и др. Саратов: Изд-во Сарат. ун-та, 1979; 57 с.).

11. Botkin Hospital. The history of therapy department №51. URL: https://botkinmoscow.ru/info/otdel/ortopedicheskoe-otdelenie-51/about/(13 May 2020). Russian (Боткинская больница. История ортопедического отделения №51. URL: https://botkinmoscow.ru/info/otdel/ortopedicheskoe-otdelenie-51/about/(дата обращения 13.05.2020)).

12. Movshovich Ilya Aronovich. Russian Jew Encyclopedia. URL: http://rujen.ru/index. php/Мовшович_илья_аронович (13 May 2020). Russian (Мовшович Илья Аронович. Российская еврейская энциклопедия. URL: http://rujen.ru/index. php/Мовшович_илья_аронович (дата обращения 13.05.2020)).

13. Archive of Saratov State Medical University. Fund 844, List 1, Case 5124, Sheet 51. Russian (Архив СГМУ, ф. 844, оп. 1, д. 5124, л. 51).

14. State Archive of the Saratov Region. Photoarchive, № P-5408. Russian (Государственный архив Саратовской области, фотоархив, № П-5408).

УДК [616.5+616.97]:378.4 (470.44) СГМУ (091)

КЛИНИКЕ КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ САРАТОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМЕНИ В. И. РАЗУМОВСКОГО – 100 ЛЕТ (1921–2021)

А.И. Завьялов *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, доктор медицинских наук;* ***А.В. Моррисон*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, кандидат медицинских наук;* ***И.А. Якупов*** *— ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий филиалом «Зеленоградский», кандидат медицинских наук;* ***В.В. Рощепкин*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, главный врач клиники кожных и венерических болезней, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, кандидат медицинских наук,* ***В.Д. Фирстов*** *— ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ординатор кафедры госпитальной терапии им. П.Е. Лукомского.*

THE CLINIC OF SKIN AND VENEREAL DISEASES OF THE SARATOV STATE MEDICAL UNIVERSITY NAMED AFTER V.I. RAZUMOVSKY IS 100 YEARS OLD (1921–2021)

A.I. Zavyalov *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Professor of Department of Dermatovenerology and Cosmetology, DSc;* ***A.V. Morrison*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Assistant professor of Department of Dermatovenerology and Cosmetology, PhD;* ***I.A. Yakupov*** *— Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology and Cosmetology, Director of the Branch of "Zelenogradsky", PhD;* ***V.V. Roschepkin*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Assistant professor of Department of Dermatovenerology and Cosmetology, PhD;* ***V.D. Firstov —*** *Russian Research Medical University n. a. N.I. Pirogov, Resident of Department of Hospital Therapy n. a. P.E. Lukomsky.*

Дата поступления — 15.02.2021 г. Дата принятия в печать — 26.05.2021 г.

Завьялов А.И., Моррисон А.В., Якупов И.А., Рощепкин В.В., Фирстов В.Д. **Клинике кожных и венерических болезней Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского — 100 лет (1921–2021). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (2): 246–250.**

В статье представлена история организации и основные этапы становления и развития клиники кожных и венерических болезней Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского. Показан научно-практический вклад сотрудников клиники в развитие отечественной дерматовенерологии, разработку современных методов диагностики, лечения и профилактики хронических и инфекционных дерматозов, а также инфекций, передаваемых половым путем.

Ключевые слова: клиника кожных и венерических болезней, Саратовский государственный медицинский университет.

Zavyalov AI, Morrison AV, Yakupov IA, Roschepkin VV, Firstov VD. **The clinic of skin and venereal diseases of the Saratov state medical university named after V.I. Razumovsky is 100 years old (1921–2021). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (2): 246–250.**

The article presents the history of the organization and the main stages of the formation and development of the clinic of skin and venereal diseases of the Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. The article shows the scientific and practical contribution of the clinic staff to the development of Russian dermatovenerology, to the development of modern methods of diagnosis, treatment and prevention of chronic and infectious dermatoses, as well as sexually transmitted infections.

Key words: clinic of skin and venereal diseases, Saratov State Medical University.

В январе 2021 г. клинике кожных и венерических болезней Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского исполнилось 100 лет (с января 2021 г. имеет новое название – клиника кожных и венерических болезней университетской клинической больницы №2).

Созданная в Императорском Николаевском университете (г. Саратов) в сентябре 1912 г. кафедра кожных и венерических болезней вначале располагалась в арендованном двухэтажном доме №8 по улице Провиантская. Для организации учебного процесса и оказания амбулаторной лечебной помощи были оборудованы лекционная аудитория на 70 мест, лаборатория, учебные комнаты для занятий, муляжная мастерская и светолечебный кабинет. Однако отсутствие собственной клинической базы не позволяло сотрудникам кафедры качественно проводить как практические занятия со студентами, так и лечебно-диагностическую и научно-исследовательскую работу.

Первоначально Саратовская губернская врачебная управа своим отношением в сентябре 1912 г. разрешила передать в пользование кафедры кожных и венерических болезней в сифилидологическом отделении Александровской губернской земской больницы 4 койки в 14-й палате, 3 — в 21-й палате и 1 — в 9-й палате, что обусловливало сложности проведения практических занятий со студентами. В дальнейшем клиническая база кафедры располагалась в двух бараках: женском на (20 коек) и мужском на (20 коек) венерологического отделения Александровской губернской земской больницы и дерматологического (30 коек) в 1-й городской больнице. Разбросанность корпусов для проведения практических занятий со студентами создавала множество неудобств в работе сотрудников кафедры, что послужило поводом для университета создать собственную клиническую базу [1].

В марте 1920 г. кафедру кожных и венерических болезней возглавил профессор П.С. Григорьев. Новому руководителю предстояла большая работа по организации учебного и лечебно-диагностического процессов, открытие клиники, чтобы сосредоточить преподавание дерматологии и венерологии студентам медицинского факультета университета на собственной клинической базе, где бы располагался стационар, амбулаторный прием больных, современная лаборатория и виварий. Кроме того, планировалось проведение врачами клиники и со-

Ответственный автор — Завьялов Аркадий Иванович
Тел.: +7 (917) 2122664
E-mail: ark.zavyalow@yandex.ru

трудниками кафедры научно-исследовательских работ по экспериментальному сифилису.

Профессор П. С. Григорьев в течение 1920 г. приложил немало усилий, чтобы убедить правление университета приобрести новое помещение, в котором бы могли расположиться не только клиника, но и кафедра кожных и венерических болезней. Только в январе 1921 г. с большим трудом ему удалось добиться сосредоточения всех учреждений в трех смежных домах на Провиантской улице (№ 22–24), в которых клиника и кафедра находятся и по сей день [2]. Одно из зданий, построенное в 1912 г. по проекту архитектора Ю. Н. Терликова, принадлежало купцу первой гильдии И. Н. Худобину, который сдавал его в аренду врачу-хирургу М. А. Аплавину для ведения врачебной деятельности. В дальнейшем дом был куплен К. А. Штафом — сыном одного из основателей табачной фабрики Саратова [3].

В одном из приобретенных корпусов (ул. Провиантская, д. 22) была открыта клиническая амбулатория, располагавшаяся в четырех комнатах: с общим дерматовенерологическим, отдельным гонорологическим приемами и двумя физиотерапевтическими кабинетами; оборудована лекционная аудитория на 140 мест. Там же, в отдельных помещениях, были организованы гистологическая и серологическая лаборатории, а с 1922 г. — лаборатория экспериментальной венерологии и дерматологии. В подсобных помещениях во дворе клиники находился виварий.

Стационар клиники был устроен в двух соседних зданиях: дерматологическое и сифилидологическое отделения по 30 коек каждое (по 15 мужских и женских), всего на 60 коек. Для работы в отделениях клиники приглашены врачи: Е. Д. Зайцев, А. С. Зенин, Н. М. Левчановский и др. (рис. 1) [1].

В начале 1920-х гг. по инициативе профессора П. С. Григорьева в амбулатории клиники еженедельно по средам с 12 часов дня им лично проводились консультации дерматовенерологических больных города и области, что было обусловлено трудностью в диагностике заболевания и его лечении. Этот принцип оказания консультативной помощи сохраняется и по настоящее время. На консультации Павла Семеновича всегда присутствовали сотрудники кафедры и клиники, где подробно обсуждались вопросы особенности клинических проявлений дерматозов и венерических болезней у пациентов, пришедших на консультацию. Для удобства осмотра кожных покровов и слизистых оболочек больной располагался на специальном стуле, чтобы все присутствующие врачи на консультации могли произвести осмотр, а затем принять участие в обсуждении установления диагноза и тактики лечения (рис. 2).

Рис. 1. Проф. П. С. Григорьев (в центре) среди сотрудников клиники кожных и венерических болезней (1921). Фото из архива клиники и кафедры кожных и венерических болезней СГМУ

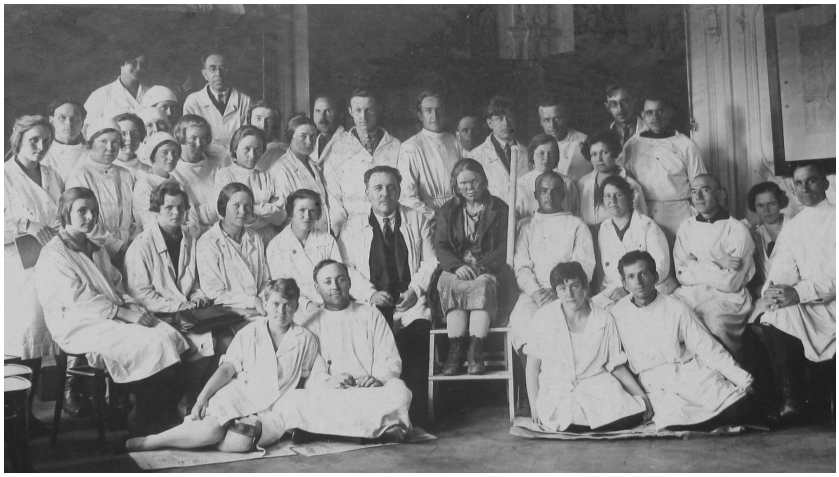


Рис. 2. Проф. П. С. Григорьев проводит консультацию в амбулатории клиники (пациентка сидит на специальном стуле для удобства осмотра). Фото из архива клиники и кафедры кожных и венерических болезней СГМУ

Рис. 3. Первый директор клиники кожных и венерологических болезней проф. П.С. Григорьев. Фото из архива клиники и кафедры кожных и венерических болезней СГМУ

Наряду с терапевтическими лекарственными препаратами и наружными средствами в лечении больных хроническими дерматозами в клинике стали широко применяться физиотерапевтические методы: общие крахмальные и масляные ванны, а также с отварами лекарственных растений, ультрафиолетовое облучение кожи при псориазе, пиодермитах, микробной экземе и вульгарных угрях. В терапии больных плоской формой туберкулезной волчанки использовалась лампа Кромайера.

Первым директором клиники кожных и венерических болезней (с 1921 по 1936 г.) был заведующий кафедрой кожных и венерических болезней профессор П.С. Григорьев (рис. 3). После его перехода на кафедру дерматовенерологии 1-го Московского медицинского института с сентября 1936 по 1945 г. клинику возглавлял заведующий кафедрой кожных и венерических болезней профессор А.Ф. Ухин [4, 5].

В период Великой Отечественной войны деятельность врачей клиники была перепрофилирована на оказание дерматовенерологической помощи не только жителям Саратова, но и военнослужащим Красной армии, находившихся на лечении в эвакогоспиталях. В общей структуре всего коечного фонда эвакогоспиталей 10,2% занимали больные, из них ⅓ составляли пациенты с кожными и венерическими заболеваниями, которые были сосредоточены в четырех крупных отделениях терапевтического профиля, двух инфекционных госпиталях и клиники кожных и венерических болезней. Среди дерматологических больных наибольшее число составляли пациенты с микробной (околораневой) экземой, нейродермитом, псориазом, микозами, чесоткой и пиодермиями. Тяжесть течения дерматозов и резистентность к проводимой терапии, связанные с условиями военного времени, представляли серьезную проблему для лечащих врачей. Так, уже в первый год войны под руководством профессора А.Ф. Ухина были выполнены ряд научных исследований, посвященных раневой инфекции. Недостаток или отсутствие высокоэффективных лекарственных препаратов побудило сотрудников кафедры и врачей клиники проводить поиск и испытание соответствующих заменителей. В частности, для наружного лечения пиодермий и некоторых видов грибов был предложен раствор Люголя, а в качестве заменителя Ихтиола — продукт сухой перегонки сланцев, препарат, обладавший достаточно высокими бактерицидными свойствами. В терапии больных чесоткой было рекомендовано применение 5%-й водной эмульсии мыла «К». Кроме того, разрабатывались и совершенствовались методы лечения и профилактики околораневых экзем, обширных келоидных рубцов, псориаза, красного плоского лишая; был обобщен опыт применения кровеновокаиновой блокады и гипноза в терапии некоторых хронических дерматозов. В дополнение к проводимой медикаментозной терапии по показаниям назначались физиотерапевтические процедуры.

В 1942 г. профессором А.Ф. Ухиным и врачами клиники был разработан и внедрен в практику непрерывный 10- и 13-недельный метод лечения первичного и вторичного сифилиса препаратами мышьяка и висмута с увеличением разовых и суточных доз, что позволяло существенно сократить сроки пребывания пациентов в стационаре и ускорить негативацию серологических реакций. Кроме того, предложен метод терапии осложненной гонореи консервированной тканью по методу Н.И. Краузе после проведенного лечения сульфаниламидными препаратами.

Важное место в профилактике инфекционных дерматозов и венерических заболеваний среди военнослужащих Красной армии, находящихся на лечении в эвакогоспиталях, занимала санитарно-просветительная работа, проводимая врачами-дерматовенерологами [6].

С 1946 г. руководство клиникой кожных и венерических болезней осуществлялось главными врачами, назначаемыми ректором медицинского института. Первым главврачом клиники был Исаак Семенович Агранат, руководивший ею в течение нескольких месяцев. Последующие годы временно обязанности главного врача исполняли заведующие отделениями и врачи клиники, среди которых были Ирина Алексеевна Арзамасцева (1950) и Абрам Григорьевич Симкин (1950–1951) [7–9].

В послевоенный период врачи клиники широко применяли физиотерапевтические методы лечения: в комплексной терапии хронических зудящих дерматозов — электрофорез с хлористым кальцием, бромом, йодистым калием, Новокаином, Ихтиолом; при воспалительных заболеваниях — диатермию и УВЧ-терапию.

Более 19 лет (с 1951 по 1970 г.) главным врачом клиники был Лев Тимофеевич Должиков, внесший весомый вклад в улучшение методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных дерматозов, существенно расширил диапазон физиотерапевтических методов терапии [10]. Так, для удаления гемангиом, бородавок, остроконечных кондилом, контагиозных моллюсков, папиллом, старческих кератом использовали диатермокоагуляцию; в терапии угревой болезни и алопеции — дарсонвализацию.

В этот же период в клинике при лечении инфекционных дерматозов и венерических заболеваний (сифилиса и гонореи) стали широко применяться антибиотики; в терапии аллергодерматозов и коллагенозов − глюкокортикостероидные препараты [11].

В 1963 г. по инициативе Л.Т. Должикова было открыто первое в Саратове детское дерматологическое отделение на 20 коек (заведующий — врач И.А. Арзамасцева) со своей молочной кухней. Отделение находилось на первом этаже корпуса, расположенного во дворе клиники, с отдельным выходом прямо в небольшой сад, где имелись беседка и манеж для детей. Его открытие позволило значительно улучшить не только оказание медицинской помощи маленьким пациентам, но и повысить уровень преподавания дерматологии и венерологии студентам педиатрического факультета [12].

С 1970 по 1980 г. клиникой кожных и венерических болезней руководил заслуженный врач РСФСР Николай Николаевич Ардентов [13]. Высокий уровень заболеваемости хроническими дерматозами и инфекциями, передаваемыми половым путем, среди нуждающихся в стационарном лечении жителей Саратова и Саратовской области определил нуждаемость в увеличении клинического коечного фонда. В связи с чем уже во второй половине 1970-х гг. на месте старого здания, где размещались аудитория и лаборатории, началось строительство современного 6-этажного корпуса, в котором по проекту должны были расположиться два дерматологических, детское и физиотерапевтическое отделения, клиническая лаборатория и лекционная аудитория. Окончание строительства и ввод нового лечебно-диагностического корпуса (1982) осуществлялись под руководством главного врача (заслуженного врача Российской Федерации) Виктора Дмитриевича Капланова (1980–2003) [14]. Коечный фонд клиники составил 225 коек, что позволило значительно расширить лечебно-диагностическую и учебную базы. Открытие физиотерапевтического отделения существенно увеличило спектр проводимых физиотерапевтических процедур больным с различными заболеваниями кожи и инфекциями, передаваемыми половым путем [11].

В 1980-е гг. под руководством заведующего кафедрой кожных и венерических болезней профессора С.И. Довжанского были разработаны и предложены новые высокоэффективные методы (фотохимиотерапия, лекарственные средства метотрексат и Фторафур) для лечения тяжелых форм псориаза; в терапии ограниченной склеродермии — ферментный препарат Коллализин, лимфом кожи — Проспидин.

В 90-е гг. XX в. дерматовенерологической практике в комплексной терапии больных красным плоским лишаем, ограниченной склеродермии, алопеции, хейлитами, трофическими язвами нижних конечностей и болезни Рейтера стал применяться гелий-неоновый лазер. Параллельно с лазеротерапией использовалось электромагнитное излучение миллиметрового диапазона с длиной волны 5,6–7,1 мм (КВЧ-терапия) для лечения больных коллагенозами, экземой, атопическим дерматитом и уретропростатитом [11].

Многие сотрудники клиники наряду с лечебно-диагностической работой активно занимались научно-исследовательской деятельностью, которая завершалась выполнением и защитой диссертации. Так, более 20 врачей клиники в разные годы успешно защитили диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: Е.А. Павловская (1939), Н.М. Левчановский (1941), Г.А. Вольферц (1942), Р.Л. Зеликова (1944), В.И. Овчинникова (1952), К.Н. Ивановская (1967), В.Ф. Оркин (1971), В.Н. Шерстнева (1972), Л.С. Табакова (1973), И.И. Золотухина (1975), Н.А. Слесаренко (1979), О.В. Пронь (1986), А.И. Завьялов (1989), А.В. Финохин (1989), С.В. Юдин (1989), А.Л. Бакулев (1996), О.В. Тарасова (1997), Д.В. Капланов (2000), Н.М. Олехнович (2001), С.С. Кравченя (2005), А.А. Шабогина (2006), О.В. Смирнова (2007), А.Н. Платонова (2010), Д.А. Горчаков (2015), Н.В. Алипов (2019) [15].

В дальнейшем четыре сотрудника, работавшие первоначально врачами клиники, а затем сотрудниками кафедры, продолжили заниматься научно-исследовательской деятельностью и успешно защитили докторские диссертации: В.Ф. Оркин (1993), Н.А. Слесаренко (1995), А.Л. Бакулев (2003), А.И. Завьялов (2008) и стали профессорами кафедры кожных и венерических болезней [16].

В начале 2000-х гг. при клинике был открыт лечебно-косметологический центр и оснащен современным оборудованием для оказания косметологических услуг. Высококвалифицированные врачи-косметологи центра (О.В. Тарасова, И.А. Хрушкова, Ю.М. Бочарова, А.Н. Мольченкова, А.В. Моррисон, Е.А. Довгалевская) оказывают косметологические услуги, используя инновационные методы, на высоком лечебно-диагностическом уровне. Ежегодно в косметологическом центре получают лечение и консультации более пяти тысяч человек.

В дальнейшем непродолжительное время главными врачами клиники были Дмитрий Анатольевич Пляченко (2004–2007) [17], Владимир Викторович Рощепкин (2007–2009) [18], Артем Игоревич Тарасенко (2010–2011) [19]. В этот период при лечении хронических дерматозов (псориаза, красного плоского лишая, склеродермии, атопического дерматита) в клинике применялась общая и местная узкополосная средневолновая и длинноволновая УФ-терапия на установках фирмы «Waldman». В последующие годы получили широкое применение современные, эффективные и безопасные, методы иммуносупрессивной, биологической и фототерапии.

С сентября 2004 г. на базе клиники под руководством профессора Н.Г. Астафьевой была организована кафедра клинической аллергологии, иммунологии и гериатрии, а также аллергологический центр (заведующий — врач Л.К. Вачугова), врачи которого оказывают консультативную, диагностическую и медицинскую помощь жителям Саратова и Саратовской области, страдающими аллергическими заболеваниями. Обращаемость пациентов в аллергологический центр в среднем составляет до 4950 человек в год.

В 2004 г. на базе клиники кожных и венерических болезней было открыто наркологическое отделение на 60 коек, которое ранее находилось в составе 3-й Клинической больницы имени С.Р. Миротворцева Саратовского государственного медицинского университета. В настоящее время отделение располагает 30 койками (заведующий — врач, канд. мед. наук Г.М. Мальцева), где проводится лечение пациентов с химическими зависимостями (алкоголизм, наркомания и др.).

Новый импульс развития клиника получила под руководством главного врача, заведующего кафедрой дерматовенерологии и косметологии профессора Сергея Рудольфовича Утца (2012–2018). В этот период во всех отделениях лечебных корпу-

сов клиники, учебных комнатах, аудитории, хозяйственных постройках был проведен текущий ремонт, приобретены мебель, современное лабораторное оборудование, учебные комнаты оснащены компьютерами и телевизорами. Внедрено ведéние электронных историй болезни пациентов [20].

В лаборатории клиники (заведующий — врач Ю.М. Моисеева) проводятся общеклинические, биохимические и гематологические исследования с помощью автоматической иммунохемилюминисцентной системы «Immulite». Для микроскопических исследований используется современный аппарат «Primo Star Zeiss». Только в последние два года в лаборатории введены новые виды исследований: определение антител Ig классов M и G после перенесенной инфекции COVID-19 и определение антител Ig к десмоглеину-1 и десмоглеину-3 для диагностики буллезных дерматозов и определения эффективности их терапии. Одновременно проводится определение антител класса G к антигену Sci-70 методом иммуноферментного анализа.

После преждевременного ухода из жизни С.Р. Утца непродолжительный период клинику возглавлял Дмитрий Александрович Иванов (с октября 2018 г. по август 2019 г.). С 29 августа 2019 г. по настоящее время клиникой вновь руководит заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации кандидат медицинских наук Владимир Викторович Рощепкин.

Таким образом, за 100-летний период деятельности клиники ее сотрудниками внесен весомый вклад в диагностику, лечение и организацию борьбы и профилактики хронических и инфекционных дерматозов, инфекций, передаваемых половым путем, среди населения региона. Совместная научно-исследовательская и санитарно-просветительная работа с коллективами кафедры и клиники кожных и венерических болезней Саратовского медицинского института (университета) была направлена не только на повышение качества оказания специализированной медицинской помощи, но и снижение уровня инфекционных и хронических дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем.

Конфликт интересов отсутствует.

References (Литература)

1. Zavyalov AI, Yakupov IA. Pages of the history of the Department of Skin and Venereal Diseases of the Saratov Medical University. Saratov: Publishing House of SSMU, 2006; 74 p. Russian (Завьялов А.И., Якупов И.А. Страницы истории кафедры кожных и венерических болезней Саратовского медицинского университета. Саратов: Изд-во Сарат. гос. мед. ун-та, 2006; 74 с.).
2. Zavyalov AI, Orkin VF, Roschepkin VV, Yakupov IA. Professor P.S. Grigoriev and his scientific school. Saratov: Publishing House of SSMU, 2008; 126 p. Russian (Завьялов А.И., Оркин В.Ф., Рощепкин В.В., Якупов И.А. Профессор П.С. Григорьев и его научная школа. Саратов: Изд-во Сарат. гос. мед. ун-та, 2008; 126 с.).
3. State Archive of Saratov region. F. 4. L. 3. C. 112. Russian (Государственный архив Саратовской области, ф. 4, оп. 3, д. 112).
4. Archive SSMU. Private affair of P.S. Grigoriev. F 844. Sv. 24. Single repository 79. Russian (Архив Саратовского государственного медицинского университета (СГМУ), личное дело П.С. Григорьева, ф. 844, ед. хр. 79, св. 24).
5. Archive SSMU. Private affair of A.F. Ukhin. F. 844. Sv. 95. Single repository 2838. Russian (Архив СГМУ, личное дело А.Ф. Ухина, ф. 844, ед. хр. 2838, св. 95).
6. Zavyalov AI, Nushtaev IA, Nikolsky AV. Dermatologists during the war: Materials of the scientific and practical conference: “Medicine and health care in the years of the Great Patriotic War”. Moscow, 2005; p. 104–5. Russian (Завьялов А.И., Нуштаев И.А., Никольский А.В. Дерматологи в годы войны: материалы научно-практической конференции «Медицина и здравоохранение в годы Великой Отечественной войны». М., 2005; С. 104–5).
7. Clinic of skin and venereal diseases. In: Saratov Order of the Red Banner of Labor State Medical Institute/Ed. by chl.-korr. Prof.N. R. Ivanova and prof. L.G. Gorchakova (reference and information materials). Saratov: Polygraphist, 1984; 144 p. Russian (Клиника кожных и венерических болезней. В кн.: Саратовский ордена Трудового Красного Знамени государственный медицинский институт/под ред. чл.-корр. АМН СССР проф. Н.Р. Иванова и проф. Л.Г. Горчакова (справ.-инф. материалы). Саратов: Полиграфист, 1984; 144 с.).
8. Archive SSMU. Private affair of I.S. Agranat. F. 844. Sv. 2. Single repository 37. Russian (Архив СГМУ, личное дело И.С. Аграната, ф. 844, ед. хр. 37, св. 2).
9. Archive SSMU. Private affair of A.G. Simkin. F. 844. Sv. 85. Single repository 5529. Russian (Архив СГМУ, личное дело А.Г. Симкина, ф. 844, ед. хр. 5529, св. 85).
10. Archive SSMU. Private affair of L.T. Dolzhikov. F. 844. Sv. 28. Single repository 831. Russian (Архив СГМУ, личное дело Л.Т. Должикова, ф. 844. ед. хр. 831, св. 28).
11. Yakupov IA, Utts SR, Myasnikova TD, Zavyalov AI. On the history of the use of physiotherapy in dermatovenerology in Saratov. Proceedings of the international symposium “Traditions and innovation in the history of domestic medicine”. M., 2012; p. 221–3. Russian (Якупов И.А., Утц С.Р., Мясникова Т.Д., Завьялов А.И. К истории применения физиотерапии в дерматовенерологии в Саратове: материалы междунар. симп. «Традиции и новаторство в истории отечественной медицины». М., 2012; С. 221–3).
12. In the clinic of skin diseases. The newspaper “Medical cadres”, from November 6, 1964. Russian (В клинике кожных болезней. Медицинские кадры 1964; 6 нояб.).
13. Archive SSMU. Private affair of N.N. Ardentov. F. 844. Sv. 5. Single repository 124. Russian (Архив СГМУ, личное дело Н.Н. Ардентова, ф. 844, ед. хр. 124, св. 5).
14. Archive SSMU. Private affair of V.D. Kaplanov. F. 844. Sv. 226. Single repository 52101. Russian (Архив СГМУ, личное дело В.Д. Капланова, ф. 844, ед. хр. 52101, св. 226).
15. Zavyalov AI, Utts CR. Scientists of dermatovenerology-graduates of the Saratov Medical University (historical and biographical essays). Saratov: Publishing House of SSMU, 2009; 117 p. Russian (Завьялов А.И., Утц С.Р. Ученые-дерматовенерологи — выпускники Саратовского медицинского университета (историко-биографические очерки). Саратов: Изд-во Сарат. гос. мед. ун-та, 2009; 117 с.).
16. Zavyalov AI, Slesarenko NA, Bakulev AL, Utts SR. 100 years of the Department of Skin and Venereal Diseases of the Saratov Medical University. Bulletin of Dermatology and Venereology 2012; 88 (4): 125–32. Russian (Завьялов А.И., Слесаренко Н.А., Бакулев А.Л., Утц С.Р. 100 лет кафедре кожных и венерических болезней Саратовского медицинского университета. Вестник дерматологии и венерологии 2012; 88 (4): 125–32).
17. Archive SSMU. Private affair of D.A. Plyachenko. Fund 844. Sv. 236. Single repository 52321. Russian (Архив СГМУ, личное дело Д.А. Пляченко, ф. 844, ед. хр. 52321, св. 236).
18. Archive SSMU. Private affair of V.V. Roschepkin. F. 844. Sv. 33. Single repository 481. Russian (Архив СГМУ, личное дело В.В. Рощепкина, ф. 844, ед. хр. 481, св. 33).
19. Archive SSMU. Private affair of A.I. Tarasenko. F. 844. Sv. 286. Single repository 52773. Russian (Архив СГМУ, личное дело А.И. Тарасенко, ф. 844, ед. хр. 52773, св. 286).
20. Archive SSMU. Private affair of S.R. Utts. F. 844. Sv. 133. Single repository 3885. Russian (Архив СГМУ, личное дело С.Р. Утца, ф. 844, ед. хр. 3885, св. 133).

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В «САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ»

1. Общая информация

В «Саратовском научно-медицинском журнале» публикуются статьи, посвященные различным проблемам теоретической и практической медицины, вопросам организации здравоохранения и его истории. **Не допускается присутствие в статье материалов рекламного характера.** Рукописи могут быть представлены в следующих форматах: оригинальная статья, обзор, краткое сообщение, клинический случай, письмо в редакцию, авторское мнение, лекция, передовая статья (обычно по приглашению редакции). Авторам необходимо указать принадлежность рукописи шифру (-ам) научной (-ых) специальности (-ей) в соответствии с приказом Минобрнауки России от 24 февраля 2021 года № 118 «Об утверждении номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени…». При подаче статей, содержащих результаты диссертационных исследований, авторам рекомендуется обращать внимание на перечень научных специальностей, по которым «Саратовский научно-медицинский журнал» включен в Перечень ВАК.

Рукописи обычно оцениваются двумя независимыми рецензентами, после чего редакционной коллегией принимается решение о возможности публикации представленной рукописи.

Представляемый материал должен быть **оригинальным, ранее не опубликованным (!).** При выявлении факта нарушения данного положения (дублирующая публикация, плагиат, самоплагиат и т. п.) редакция оставляет за собой право отозвать статью от публикации и отказать всем авторам в дальнейшем сотрудничестве**.**

Общий объем **оригинальной статьи** и обзоров (включая библиографический список, резюме, таблицы и подписи к рисункам) не должен превышать **40 тысяч знаков.** Общий объем писем в редакцию, **кратких сообщений,** авторских мнений не должен превышать **10 тысяч знаков.**

В зависимости от типа рукописи **ограничивается объем иллюстративного материала.** В частности, оригинальные статьи, обзоры и лекции могут иллюстрироваться не более чем тремя рисунками и тремя таблицами, объем иллюстративного материала для краткого сообщения ограничен или одной таблицей, или одним рисунком. Авторские мнения и письма в редакцию публикуются без иллюстративных материалов.

Рукописи, имеющие нестандартную структуру, могут быть представлены для рассмотрения после предварительного согласования с редакцией журнала, при этом необходимо предварительно представить в редакцию мотивированное ходатайство с указанием причин невозможности выполнения основных требований к рукописям, установленных в «Саратовском научно-медицинском журнале». Редакция оставляет за собой право разрешить публикацию подобных статей по решению редакционной коллегии.

Неполучение авторами в течение двух недель с момента отправки статьи какого-либо ответа означает, что письмо не поступило в редакцию и следует повторить его отправку.

Работы должны быть оформлены в соответствии с указанными далее требованиями. Рукописи, не оформленные в соответствии с требованиями журнала, а также опубликованные в других изданиях, к рассмотрению не принимаются.

Редакция рекомендует авторам при оформлении рукописей придерживаться также Единых требований к рукописям Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE). Полное соблюдение указанных требований значительно ускорит рассмотрение и публикацию статей в журнале.

Авторы несут полную ответственность за содержание представляемых в редакцию материалов, в том числе за наличие в них информации, нарушающей нормы международного авторского, патентного или иных видов прав каких-либо физических или юридических лиц. Представление авторами рукописи в редакцию «Саратовского научно-медицинского журнала» является подтверждением гарантированного отсутствия в ней указанных нарушений. В случае возникновения претензий третьих лиц к опубликованным в журнале авторским материалам все споры решаются в установленном законодательством порядке между авторами и стороной обвинения. Изъятие редакцией данного материала из опубликованного печатного тиража не производится. Изъятие его из электронной версии журнала возможно при условии полной компенсации морального и материального ущерба, нанесенного редакции авторами.

Редакция оставляет за собой право редактирования статей и изменения стиля изложения, не оказывающих влияния на содержание. Кроме того, редакция оставляет за собой право отклонять рукописи, не соответствующие уровню журнала, возвращать рукописи на переработку и/или сокращение объема текста. Редакция может потребовать от автора представления исходных данных, с использованием которых были получены описываемые в статье результаты, для оценки рецензентом степени соответствия исходных данных и содержания статьи.

При представлении рукописи в редакцию журнала автор передает неисключительные имущественные права на использование рукописи и всех относящихся к ней сопроводительных материалов, в том числе на воспроизведение в печати и Интернете, на перевод рукописи на иностранные языки и т. д. Указанные права автор передает редакции журнала без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без исключения.

2. Порядок представления рукописи в журнал

Рукопись вместе с сопроводительным письмом представляется в печатном или электронном виде (лично, по почте или электронной почте

ssmj@list.ru). Ссопроводительное письмо должно быть подписано всеми авторами. Образец сопроводительного письма представлен на сайте журнала в разделе «Документы».

Сопроводительное письмо к статье должно содержать:

1) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;

2) имя, адрес и телефонный номер автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;

3) сведения о статье: тип рукописи (оригинальная статья, обзор и др.); шифр (-ы) научной (-ых) специальности (-ей) в соответствии с номенклатурой научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени (приказ Минобрнауки России от 24 февраля 2021 года №118)., в совокупности **не более двух специальностей**; количество печатных знаков с пробелами, включая список литературы, резюме, таблицы и подписи к рисункам, с указанием детализации по количеству печатных знаков в следующих разделах: текст статьи; резюме (на рус. яз.), резюме (на англ. яз.); количество ссылок в списке литературы; количество таблиц; количество рисунков;

4) фамилии, имена и отчества всех авторов статьи полностью.

3. Требования к представляемым рукописям

Соблюдение данных требований позволит авторам правильно подготовить рукопись к представлению в редакцию.

3.1. Технические требования к тексту рукописи

Принимаются статьи, написанные на русском (с наличием перевода некоторых разделов на английский язык; см. правила далее) или английском языках. При подаче статьи, написанной полностью на английском языке, представление русского перевода названия статьи, фамилий, имен и отчеств авторов, резюме не является обязательным.

Текст статьи должен быть напечатан в программе Microsoft Office Word (файлы RTF и DOC). Шрифт Times New Roman, кегль 12 pt., черного цвета, выравнивание по ширине. Интервалы между абзацами отсутствуют. Первая строка — отступ на 6 мм. Шрифт для подписей к рисункам и текста таблиц должен быть Times New Roman, кегль не менее 10 pt. Обозначениям единиц измерения различных величин, сокращениям типа «г.» (год) должен предшествовать знак неразрывного пробела, отмечающий наложение запрета на отрыв их при верстке от определяемого ими числа или слова. То же самое относится к набору инициалов и фамилий. При использовании в тексте кавычек применяются так называемые типографские кавычки («»). Тире обозначается символом « — » (длинное тире); дефис «-».

На 1-й странице приводятся: УДК; заявляемый тип статьи (оригинальная статья, обзор и др.); шифр (-ы) научной (-ых) специальности (-ей) — **не более двух;** название статьи; инициалы и фамилии всех авторов с указанием полного официального названия учреждения места работы и его подразделения, должности, ученых званий и степени (если есть); отдельно приводится полная контактная информация об ответственном авторе (фамилия, имя и отчество контактного автора указываются полностью!). Название статьи, инициалы и фамилии авторов и информация о них (место работы, должность, ученое звание, ученая степень) следует представлять на двух языках — русском и английском.

Формат ввода данных об авторах: инициалы и фамилия автора, полное официальное наименование организации места работы, подразделение, должность, ученое звание, ученая степень (указываются все применимые позиции через запятую). Данные о каждом авторе, кроме последнего, должны оканчиваться **обязательно** точкой с запятой.

3.2. Подготовка текста рукописи

Статьи о результатах исследования (оригинальные статьи и краткие сообщения) должны содержать последовательно следующие разделы: «Резюме» (на русском и английском языках), «Введение», «Материал и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение/Выводы», «Конфликт интересов», «References (Литература)». Статьи другого типа (обзоры, лекции, клинические случаи, авторские мнения, письма в редакцию) могут оформляться иначе.

3.2.1. Название рукописи

Название должно отражать основную цель статьи. Для большинства случаев длина текста названия ограничена 150 знаками с пробелами. Необходимость увеличения количества знаков в названии рукописи согласовывается в последующем с редакцией.

3.2.2. Резюме

Резюме (на русском и английском языках) должно обеспечить понимание главных положений статьи. Для статей о результатах исследования резюме обязательно должно содержать следующие разделы: *Цель; Материал и методы; Результаты; Заключение*. Объем резюме на русском языке не должен превышать 1500 знаков с пробелами. Перед основным текстом резюме необходимо повторно указать авторов и название статьи (в счет количества знаков не входит). В конце резюме требуется привести не более пяти ключевых слов. Желательно использовать общепринятые термины ключевых слов, отраженные в контролируемых медицинских словарях.

3.2.3. Введение

В конце данного раздела необходимо сформулировать основную *цель* работы (для статей о результатах исследования).

3.2.4. Материал и методы

В достаточном объеме должна быть представлена информация об организации исследования, объекте исследования, исследуемой выборке, критериях включения/исключения, методах исследования и обработки полученных данных. Обязательно указывать критерии распределения объектов исследования по группам. Необходимо подробно описать использованную аппаратуру и диагностическую технику с указанием ее основной технической характеристики, названия наборов для гормонального и биохимического исследований, нормальных значений для отдельных показателей. При использовании общепринятых методов исследования требуется привести соответствующие литературные ссылки; указать точные международные названия всех использованных лекарств и химических веществ, дозы и способы применения (пути введения).

Если в статье содержится **описание экспериментов на пациентах и/или животных**, то следует указать, соответствовала ли их процедура стандартам этического комитета, ответственного за эксперименты с участием человека/людей, и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 года и ее пересмотра в 2013 году.

Статьи о результатах клинических исследований должны содержать в данном разделе информацию о соблюдении принципов Федерального закона от 12 апреля 2010 года №61 «Об обращении лекарственных средств» (для исследований, проводимых на территории Российской Федерации) и/или принципов Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Участники исследования должны быть ознакомлены с целями и основными положениями исследования, после чего подписать письменно оформленное согласие на участие. Авторы должны изложить детали этой процедуры при описании протокола исследования в разделе «Материал и методы» и указать, что этический комитет одобрил протокол исследования. Если процедура исследования включает рентгенологические опыты, то желательно привести их описание и дозы экспозиции в данном разделе.

При изложении результатов экспериментов с участием животных необходимо упомянуть о том, выполнялись ли требования Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (1986), национальных руководств (ГОСТы 33215-2014 и 34088-2017) и правил учреждения по содержанию и использованию лабораторных животных.

Пример*:*

Исследование выполнено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

Авторы, представляющие **обзоры литературы**, должны включить в них раздел, в котором описываются методы, используемые для нахождения, отбора, получения информации и синтеза данных. Кроме того, эти методы требуется указать и в резюме.

Описывать **статистические методы** необходимо настолько детально, чтобы грамотный читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные авторами результаты. По возможности, полученные данные должны подвергаться количественной оценке и представляться с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности (такими, как доверительные интервалы).

Описание процедуры статистического анализа является неотъемлемым компонентом раздела «Материал и методы», при этом саму статистическую обработку данных следует рассматривать не как вспомогательный, а как основной компонент исследования. Необходимо привести полный перечень всех использованных статистических методов анализа и критериев проверки гипотез. Недопустимы фразы типа: «использовались стандартные статистические методы» без конкретного их указания. Обязательно указывается принятый в данном исследовании критический уровень значимости «p» (например: «Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05»). В каждом конкретном случае желательно указывать фактическую величину достигнутого уровня значимости «p» для используемого статистического критерия. Кроме того, необходимо указывать конкретные значения полученных статистических критериев (например, критерий Хи-квадрат=12,3, число степеней свободы df=2, p=0,0001). Требуется давать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и символическим обозначениям. Например, M — выборочное среднее, m — ошибка среднего. Далее в тексте статьи необходимо указать объем выборки (n), использованный для вычисления статистических критериев. Если используемые статистические критерии имеют ограничения по их применению, требуется указывать, как проверялись эти ограничения и каковы результаты данных проверок (например, как подтверждался факт нормальности распределения при использовании параметрических методов статистики). Следует избегать неконкретного использования терминов, имеющих несколько значений (например, существует несколько вариантов коэффициента корреляции: Пирсона, Спирмена и др.). Средние величины не следует приводить точнее чем на один десятичный знак по сравнению с исходными данными. Если анализ данных производился с использованием статистического пакета программ, то необходимо указать название этого пакета и его версию.

3.2.5. Результаты

В данном разделе констатируются полученные результаты, подкрепляемые наглядным иллюстративным материалом (таблицы, рисунки). Не следует повторять в тексте все данные из таблиц или рисунков; выделяются или суммируются только важные наблюдения. Не допускаются здесь выражение авторского мнения и интерпретация полученных результатов, так же как и ссылки на работы других авторских коллективов.

3.2.6. Обсуждение

Данный раздел не должен содержать обсуждений, которые не касаются данных, приведенных в разделе «Результаты». Допускаются ссылки на работы других авторских коллективов. Авторам необходимо выделить новые и важные аспекты исследования, а также выводы, которые из них следуют. Требуется избегать в разделе «Обсуждение» дублирования данных или другого материала, уже приведенного в разделах «Введение» или «Результаты». В этом разделе обсуждается возможность применения полученных результатов, в том числе и в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Проведенные наблюдения сравниваются с другими исследованиями в данной области. Сделанные заключения связываются с целями исследования. При этом следует избегать «неквалифицированных», необоснованных заявлений и выводов, не подтвержденных полностью фактами. В частности, авторам не следует делать никаких заявлений, касающихся экономической выгоды и стоимости, если в рукописи не представлены соответствующие экономические данные и анализы. Не стоит претендовать на приоритет или ссылаться на работу, которая еще не закончена. Новые гипотезы формулируются в том случае, когда это оправданно. Необходимо четко обозначить, что это только гипотезы. В раздел «Обсуждение» могут быть также включены обоснованные рекомендации.

3.2.7. Заключение/Выводы

Данный раздел может быть написан или в виде общего заключения, или в виде конкретизированных выводов, в зависимости от специфики статьи.

3.2.8. Конфликт интересов

В данном разделе необходимо указать любые финансовые взаимоотношения, которые способны привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Если конфликта интересов нет, то пишется: «Конфликт интересов не заявляется».

Кроме того, здесь приводятся источники финансирования работы. Основные источники финансирования должны быть отражены под заголовком статьи в виде организаций-работодателей авторов рукописи. В тексте же раздела «Конфликт интересов» указывается тип финансирования организациями-работодателями (НИР и др.), а также информация о дополнительных источниках: спонсорская поддержка (гранты различных фондов, коммерческие спонсоры).

В данном разделе отмечается, если это применимо, коммерческая заинтересованность отдельных физических и/или юридических лиц в результатах работы, наличие в рукописи описаний объектов патентного или любого другого вида прав (кроме авторского).

3.2.9. Благодарности

Данный раздел не является обязательным, но его наличие желательно, если это применимо.

Все участники, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены в разделе «Благодарности». В качестве примера тех, кому следует выражать благодарность, можно привести лиц, осуществляющих техническую поддержку, помощников в написании статьи или руководителя подразделения, обеспечивающего общую поддержку. Необходимо также выражать признательность за финансовую и материальную поддержку. Группы лиц, чье участие в работе не отвечает критериям авторства, могут быть перечислены как «клинические исследователи» или «участники исследования». Их функция должна быть описана, например, следующим образом: «участвовали как научные консультанты», «критически оценивали цели исследования», «собирали данные» или «принимали участие в лечении пациентов, включенных в исследование».

3.2.10. References (Литература)

Редакция рекомендует ограничивать, по возможности, список литературы *двадцатью* источниками для оригинальных статей и кратких сообщений и *пятьюдесятью* источниками для обзоров и лекций. Ссылки нумеруются последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Ссылки обозначаются в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в квадратных скобках. Ссылки, относящиеся только к таблицам или подписям к рисункам, должны быть пронумерованы в соответствии с первым упоминанием в тексте определенной таблицы или рисунка. Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы!

Не допускаются ссылки на работы, которых нет в списке литературы, и наоборот: все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы; недопустимы ссылки на не опубликованные в печати и в официальных электронных изданиях работы, а также на работы многолетней давности (более 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.

С 1 января 2014 года журнал перешел на формат оформления библиографических ссылок, рекомендуемый Американской национальной организацией по информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятый National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus.

В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех, после чего для отечественных публикаций следует указать «и др.», для зарубежных — «et al.». При описании статей из журналов приводят в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название статьи, название журнала, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название ста-

тьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).

Для статьи **в русскоязычном источнике** приводится его официальный перевод на английский язык, указанный в статье-первоисточнике.

Название журнала-источника необходимо приводить в формате, рекомендованном на его официальном сайте или публикуемом непосредственно в издании: англоязычная колонка, колонтитулы и др. (официальный перевод или транслитерация). При отсутствии официального англоязычного наименования журнала-источника выполняется его транслитерация.

Примеры оформления ссылок:

Англоязычная статья (следует обратить внимание на отсутствие точек между инициалами авторов, при сокращении названия журнала, а также после названия журнала):

Vayá A, Suescun M, Solá E, et al. Rheological blood behaviour is not related to gender in morbidly obese subjects. Clin Hemorheol Microcirc 2012; 50 (3): 227–9.

Русскоязычная статья с транслитерацией:

Isaeva IV, Shutova SV, Maksinev DV, Medvedeva GV. On the question of sex and age characteristics of blood. Sovremennye naukoemkie tekhnologii 2005; (4): 45–7. Russian (Исаева И. В., Шутова С. В., Максинев Д. В., Медведева Г. В. К вопросу о половых и возрастных особенностях крови. Современные наукоемкие технологии 2005; 4: 45–7).

Shalnova SA, Deev AD. Russian mortality trends in the early XXI century: official statistics data. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 10 (6): 5–10. Russian (Шальнова С. А., Деев А. Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века: по данным официальной статистики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (6): 5–10).

Книга:

Ivanov VS. Periodontal diseases. Moscow: Meditsina, 1989; 272 p. Russian (Иванов В. С. Заболевания пародонта. М.: Медицина, 1989; 272 с.).

Глава в англоязычной книге:

Nichols WW, O'Rourke MF. Aging, high blood pressure and disease in humans. In: Arnold E, ed. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 3rd ed. London/Melbourne/Auckland: Lea and Febiger, 1990; p. 398–420.

Глава в русскоязычной книге:

Diagnostics and treatment of chronic heart failure. In: National clinical guidelines. 4th ed. Moscow: Silicea-Polygraf, 2011; p. 203–93. Russian (Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. В кн.: Национальные клинические рекомендации. 4-е изд. М.: Силицея-Полиграф, 2011; с. 203–96).

Интернет-ссылка:

Panteghini M. Recommendations on use of biochemical markers in acute coronary syndrome: IFCC proposals. eJIFCC 14. URL: http://www.ifcc.org/ejifcc/vol14no2/1402062003014n. htm (28 May 2004).

Автореферат диссертации:

Hokhlova DP. Ultrasound assessment of uterine involution in parturients with different parity and mass-height ratio: PhD abstract. Dushanbe, 2009; 19 p. Russian (Хохлова Д. П. Ультразвуковая оценка инволюции матки у родильниц с различным паритетом и массо-ростовым коэффициентом: автореф. дис. … канд. мед. наук. Душанбе, 2009; 19 с.).

Для автореферата докторской диссертации указывается: DSc abstract (автореф. дис. … д-ра мед. наук).

Диссертация:

Hokhlova DP. Ultrasound assessment of uterine involution in parturients with different parity and mass-height ratio: PhD diss. Dushanbe, 2009; 204 p. Russian (Хохлова Д. П. Ультразвуковая оценка инволюции матки у родильниц с различным паритетом и массо-ростовым коэффициентом: дис. … канд. мед. наук. Душанбе, 2009; 204 с.).

Для докторской диссертации указывается: DSc diss. (дис. … д-ра мед. наук).

3.2.11. Графический материал

Объем графического материала — минимально необходимый. Если рисунки были опубликованы ранее, следует указать оригинальный источник и представить письменное разрешение на их воспроизведение от держателя права на публикацию. Разрешение требуется независимо от авторства или издателя, за исключением документов, не охраняющихся авторским правом.

Рисунки и схемы в электронном виде представляются с расширением JPEG, GIF или PNG (разрешение 300 dpi). При оформлении графиков, диаграмм допускается использовать только сплошные, однотонные заливки. Рисунки можно представлять в различных цветовых вариантах: черно-белый, оттенки серого, цветные. Цветные рисунки окажутся в цветном исполнении только в электронной версии журнала, в печатной версии журнала они будут публиковаться в оттенках серого. Микрофотографии должны иметь метки внутреннего масштаба. Символы, стрелки или буквы, используемые на микрофотографиях, должны быть контрастными по сравнению с фоном. Если используются фотографии людей, то либо эти люди не должны быть узнаваемыми, либо к таким фото должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Изменение формата рисунков (высокое разрешение и т. д.) предварительно согласуется с редакцией. Редакция оставляет за собой право отказать в размещении в тексте статьи рисунков нестандартного качества.

Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте. Подготавливаются подрисуночные подписи в порядке нумерации рисунков.

В названии файла с рисунком необходимо указать фамилию первого автора и порядковый номер рисунка в тексте, например: «Иванов_рис1. GIF».

3.2.12. Таблицы

Все таблицы необходимо подготовить в **отдельном** RTF-файле. В названии файла следует указать фамилию первого автора и слово «таблицы», например: «Иванов_таблицы. RTF».

Таблицы должны иметь заголовок и четко обозначенные графы, удобные для чтения. Шрифт для текста таблиц должен быть Times New Roman, кегль не менее 10 pt. Каждая таблица печатается через 1 интервал. Фототаблицы не принимаются.

Таблицы нумеруются последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Каждой из них дается краткое название. Каждый столбец в таблице должен иметь короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Аббревиатуры, приведенные в таблице, обязательно должны быть раскрыты в примечании к таблице, даже если они были расшифрованы в тексте статьи или в предыдущей таблице. В примечании также помещаются любые разъяснения.

Все показатели в таблицах должны быть тщательно выверены авторами и соответствовать цифрам в тексте. Необходимо указать единицы измерения ко всем показателям, на русском языке.

3.2.13. Единицы измерения и сокращения

Измерения приводятся по системе СИ и шкале Цельсия. Сокращения отдельных слов, терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Все вводимые сокращения расшифровываются полностью при первом появлении в тексте статьи, с последующим указанием сокращения в скобках. Не следует использовать аббревиатуры в названии статьи и в резюме.

4. Руководство по техническим особенностям подачи рукописей в редакцию журнала читайте на сайте www.ssmj.ru в разделе «Авторам».

Контактная информация:

Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. СГМУ, редакция «Саратовского научно-медицинского журнала».

Тел.: +7 (8452) 393978.

Факс: +7 (8452) 511534.

E-mail: ssmj@list.ru

***Посненкова Ольга Михайловна* —** заведующий отделом по выпуску журнала, доктор медицинских наук.

***Фомкина Ольга Александровна* —** ответственный секретарь, доктор медицинских наук, доцент.