САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 17, № 4
Октябрь – декабрь
2021

SARATOV JOURNAL OF MEDICAL SCIENTIFIC RESEARCH

Volume 17, № 4
October – December
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 23.12.2021 г. Дата выхода в свет 30.12.2021 г.
Формат 60×84 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура «Arial».
Печать офсетная. Усл. печ. л. 14,42. Уч.-изд. л. 17,40.
Тираж 500 экз. Заказ № .
© Саратовский научно-медицинский журнал, 2021
На обложке — фотография IV корпуса Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского.

САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 17, № 4
Октябрь – декабрь, 2021

SARATOV JOURNAL OF MEDICAL SCIENTIFIC RESEARCH

Volume 17, № 4
October – December, 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. Дупляков, 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)
И.Г. Новокрещенова, профессор (Россия, Саратов)
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. Поверенная, профессор (Россия, Самара)
В.М. Поцков, 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)
В.А. Шварц, д-р мед. наук (Россия, Москва)
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

ОТОЛАРИНГОЛОГИЯ

Дайхес Н.А., Владимирова Т.Ю., Булгакова С.В., Сапожников Я.М., Мачалов А.С., Кузнецов А.О., Куренков А.В., Мартынова А.Б.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТЬЮ 691

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Альноелати Альмасри М.А., Стебнев В.С.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ МАРКИРОВКИ ТОРИЧЕСКИХ ИНТРАОКУЛЯРНЫХ ЛИНЗ ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИИ ПО УДАЛЕНИЮ КАТАРАКТЫ 697

Латыпова Э.А., Загидуллина А.Ш., Мухамадеев Т.Р.

ГЕРПЕТИЧЕСКИЙ КЕРАТИТ ЗАТЯЖНОГО ТЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТА С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) 701

ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ

Горякин М.В., Максюшина Т.Д., Ульянов В.Ю.

ОПЫТ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ЗАПЯСТНО-ПЯСТНОГО СУСТАВА БОЛЬШОГО ПАЛЬЦА КИСТИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) 705

ХИРУРГИЯ

Грибань П.А., Афанасов И.М., Усов В.В., Могурян О.Е., Сотниченко С.А., Филатов Ю.Н., Каракулев А.В., Богданова Ю.А., Шкуратов А.Г., Богданов С.Б.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БИОПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА В МЕСТНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОГРАНИЧНЫХ ОЖОГОВ 709

Потахин С.Н., Шапкин Ю.Г., Дубаков А.С., Вельмакин С.Е.

ОСТРАЯ КИШЕЧНАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ КАК РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) 715

НЕЙРОХИРУРГИЯ

Субботина Д.Р., Гуляев Д.А., Митрофанова Л.Б.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ПЕРВИЧНОЙ И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ ОПУХОЛЕЙ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 719

Чехонацкий В.А., Древаль О.Н., Кузнецов А.В., Мухина О.В., Чапандзе Г.Н., Магомедов Х.А., Горожанин А.В., Сидоренко В.В.

ЛЕЧЕНИЕ СПОНДИЛОДИСЦИТА ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА У ПАЦИЕНТА, ПЕРЕНЕСШЕГО COVID-19 (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) 724

УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ

Лоран О.Б., Чехонацкий И.А., Лукьянов И.В.

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ УРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР) 728

Лебедев Г.С., Шадеркин И.А., Шадеркина В.А., Руденко В.И., Газимиев М.А.

ДОМАШНИЙ МОНИТОРИНГ ОБЩЕГО АНАЛИЗА МОЧИ ДЛЯ МЕТАФИЛАКТИКИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР) 731

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Шаповалова Т.Г., Рябова А.Ю., Шашина М.М., Межидова З.В.

ЛЕГОЧНЫЙ АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ПРОТЕИНОЗ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) 738

Юпатов В.Д., Пономарева Е.Ю.
COVID-19-АССОЦИИРОВАННАЯ КОАГУЛОПАТИЯ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР) 741

КАРДИОЛОГИЯ

Ковальская А.Н., Пискунов М.В., Соловов Д.В., Щукин Ю.В.
ЛИЗИС ТРОМБА-«НАЕЗДНИКА» ПРИ МАССИВНОЙ ТЭЛА СПУСТЯ ДВЕ НЕДЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ ВАРФАРИНОМ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) 747

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Сазанова Г.Ю., Мириева И.Д., Еругина М.В., Пономарев А.Д.
КАЧЕСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И ВОПРОСЫ ФИНАНСОВОГО МЕНЕДЖМЕНТА (ОБЗОР) 751

Барашков Г.М., Еремина М.Г., Субботина В.Г.
ТЕЛЕМЕДИЦИНА В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМЫ ОГРАНИЧЕНИЯ ДОСТУПНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НА ОТДАЛЕННЫХ ТЕРРИТОРИЯХ: ПРАВОВЫЕ БАРЬЕРЫ ВНЕДРЕНИЯ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ (ОБЗОР) 755

Худошин Н.А., Абаева О.П., Романов С.В.
ДИНАМИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА 760

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Савкина А.А., Ленгерт Е.В., Ермаков А.В., Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Иванов А.Н.
НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРОДОНТИТЕ У БЕЛЫХ КРЫС 765

Фомина Т.В., Лукьянова С.Н., Веселовский И.А.
БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ИМПУЛЬСНОГО ТОКА ЭЛЕКТРОШОКОВЫХ УСТРОЙСТВ 768

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Гришин А.И.
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ЗНАНИЯ СОТРУДНИКОВ АПТЕК ПРИ ОКАЗАНИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ДИАГНОСТИРОВАННЫМИ ЦЕФАЛГИЯМИ 774

Сипров А.В., Соловьева М.А., Агеев В.П., Вашуркина И.М., Шубин Д.Ю., Кечемайкина М.И.
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ФОРМ КСИМЕДОНА И МЕКСИДОЛА® НА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ АНТИБЛАСТОМНЫХ СРЕДСТВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ 780

НАУЧНЫЕ ШКОЛЫ, ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

Горемыкин В.И., Королёва И.В., Просова Е.Е., Сидорович О.В., Елизарова С.Ю., Хижняк А.В., Кузнецова Н.А., Спиваковский Ю.М.
КАФЕДРА ФАКУЛЬТЕТСКОЙ ПЕДИАТРИИ САРАТОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА: ИСТОРИЯ СЕМИДЕСЯТИЛЕТНЕГО ПУТИ 787

Пучиньян Д.М., Гришин С.Е., Ульянов В.Ю., Киричук В.Ф., Коршунов Г.В.
ПРОФЕССОР С.А. ГЕОРГИЕВА – ОСНОВАТЕЛЬ САРАТОВСКОЙ ШКОЛЫ ГЕМОСТАЗИОЛОГОВ 793

Толстокоров А.С., Дубошина Т.Б., Капралов С.В., Дорошенко С.А., Дергунова А.А.
ХИРУРГИЧЕСКАЯ ШКОЛА ПРОФЕССОРА К.И. МЫШКИНА (К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ) 800

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В «САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ» 803

CONTENTS

OTOLARYNGOLOGY

Daikhes N.A., Vladimirova T.Yu., Bulgakova S.V., Sapozhnikov Ya.M., Machalov A.S., Kuznetsov A.O., Kurenkov A.V., Martynova A.B.

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE RESULTS OF REHABILITATION OF OLDER PATIENTS WITH CHRONIC SENSORINEURAL HEARING LOSS 691

OPHTHALMOLOGY

Alnoelaty Almasri M.A., Stebnev V.S.

A COMPARISON OF EFFECTIVENESS OF VARIOUS MARKING METHODS OF TORIC INTRAOCULAR LENS IMPLANTATION DURING CATARACT SURGERY. 697

Latypova E.A., Zagidullina A.Sh., Mukhamadeev T.R.

PROTRACTED HERPETIC KERATITIS IN A PATIENT WITH CORONAVIRUS INFECTION (CLINICAL CASE) 701

TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS

Goryakin M.V., Maksyushina T.D., Ulyanov V.Yu.

TOTAL ENDOPROSTHETIC REPLACEMENT OF THE THUMB CARPOMETACARPAL JOINT (CLINICAL CASE) 705

SURGERY

Griban P.A., Afanasov I.M., Usov V.V., Moguryan O.E., Sotnichenko S.A., Filatov Yu.N., Karakulev A.V., Bogdanova Y.A., Shkuratov A.G., Bogdanov S.B.

THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF BIOPLASTIC MATERIALS BASED ON CHITOSAN IN THE LOCAL TREATMENT OF DERMAL BURNS 709

Potakhin S.N., Shapkin Yu.G., Dubakov A.S., Velmakin S.E.

ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION AS A RARE COMPLICATION OF ACUTE APPENDICITIS (CLINICAL CASE) 715

NEUROSURGERY

Subbotina D.R., Gulyaev D.A., Mitrofanova L.B.

BIOLOGICAL HETEROGENEITY OF PRIMARY AND METASTATIC BRAIN TUMOR IN BREAST CANCER PATIENTS 719

Chekhonatskiy V.A., Dreval O.N., Kuznetsov A.V., O. V Mykhina, Chapandze G.N., Magomedov H.A., Sidorenko V.V.

TREATMENT OF THORACIC SPINE SPONDYLODISCITIS IN A PATIENT WHO UNDERWENT COVID-19 (CLINICAL CASE) 724

UROLOGY AND ANDROLOGY

Loran O.B., Chekhonatskiy I.A., Lukianov I.V.

THE POSSIBILITY OF USING ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF UROLOGICAL DISEASES (REVIEW) 728

Lebedev G.S., Shaderkin I.A., Shaderkina V.A., Rudenko V.I., Gazimiev M.A.

HOME MONITORING OF GENERAL URINE TEST FOR METAPHYLACTIC URINARY DISEASE (REVIEW) 731

INTERNAL DISEASES

Shapovalova T.G., Ryabova A.Yu., Shashina M.M., Mezhidova Z.V.

PULMONARY ALVEOLAR PROTEINOSIS (CLINICAL CASE) 738

Yupatov V.D., Ponomareva E.Yu.
COVID-19-ASSOCIATED COAGULOPATHY: PATHOGENETIC FEATURES AND PRACTICAL ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT (REVIEW) 741

CARDIOLOGY

Kovalskaya A.N., Piskunov M.V., Solovov D.V., Schukin Yu.V.
LYSIS OF A THROMBUS-"RIDER" WITH MASSIVE PULMONARY EMBOLISM AFTER TWO WEEKS OF TREATMENT WITH WARFARIN (CLINICAL CASE) 747

PUBLIC HEALTH

Sazanova G.Yu., Mirieva I.D., Erugina M.V., Ponomarev A.D.
QUALITY OF MEDICAL CARE AND FINANCIAL MANAGEMENT ISSUES (REVIEW) 751

Barashkov G.M., Eremina M.G., Subbotina V.G.
TELEMEDICINE IN SOLVING THE PROBLEM OF RESTRICTING THE AVAILABILITY OF MEDICAL CARE IN REMOTE AREAS: LEGAL BARRIERS OF IMPLEMENTATION AND OPERATION (REVIEW) 755

Khudoshin N.A., Abaeva O.P., Romanov S.V.
DYNAMICS OF THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS AFTER TOTAL HIP ARTHROPLASTY 760

PATHOPHYSIOLOGY

Savkina A.A., Lengert E.V., Ermakov A.V., Popykhova E.B., Stepanova T.V., Ivanov A.N.
ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE SIMULATION OF EXPERIMENTAL PERIODONTITIS IN WHITE RATS 765

Fomina T.V., Lukyanova S.N., Veselovskiy I.A.
BIOLOGICAL EFFECT OF PULSED CURRENT OF ELECTROSHOCK DEVICES 768

PHARMACOLOGY, CLINICAL PHARMACOLOGY

Grishin A.I.
PROFESSIONAL KNOWLEDGE OF PHARMACISTS IN PROVIDING PHARMACEUTICAL CARE TO PATIENTS WITH DIAGNOSED CEPHALGIAS 774

Siprov A.V., Solovyova M.A., Ageev V.P., Vashurkina I.M., Shubin D.Yu., Kechemaykina M.I.
ASSESSMENT OF THE EFFECT OF LIPOSOMAL FORMS OF XYMEDON AND MEXIDOL® ON THE THERAPEUTIC EFFECT OF LIPOSOMAL ANTINEOPLASTIC DRUGS IN THE EXPERIMENT 780

SCIENTIFIC SCHOOLS, COMMEMORATIVE DATES

Goremykin V.I., Koroleva I.V., Prosova E.E., Sidorovich O.V., Elizarova S.Yu., Khizhnyak A.V., Kuznetsova N.A., Spivakovsky Yu.M.
DEPARTMENT OF FACULTY PEDIATRICS OF THE SARATOV STATE MEDICAL UNIVERSITY: THE HISTORY OF A SEVENTY-YEAR JOURNEY 787

Puchinyan D.M., Grishin S.E., Ulyanov V.Yu., Kirichuk V.F., Korshunov G.V.
PROFESSOR SUSANNA A. GEORGIEVA – THE FOUNDER OF SARATOV SCHOOL OF HAEMOSTASIOLOGISTS 793

Tolstokorov A.S., Duboshina T.B., Kapralov S.V., Doroshenko S.A., Dergunova A.A.
SURGICAL SCHOOL OF PROFESSOR K.I. MYSHKIN (TO THE 100TH BIRTH ANNIVERSARY) 800

REQUIREMENTS TO THE MANUSCRIPTS REPRESENTED IN «SARATOV JOURNAL OF MEDICAL SCIENTIFIC RESEARCH» 803

ОТОЛАРИНГОЛОГИЯ

УДК 616.28–008.14–036.12–036.868–053.9 Оригинальная статья

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТЬЮ

Н. А. Дайхес *— директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии» ФМБА России, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук;* ***Т. Ю. Владимирова*** *— ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, заведующая кафедрой и клиникой оториноларингологии им. академика РАН И. Б. Солдатова, доцент, кандидат медицинских наук;* ***С. В. Булгакова*** *— ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, заведующая кафедрой гериатрии и возрастной эндокринологии, доцент, доктор медицинских наук;* ***Я. М. Сапожников*** *— ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии» ФМБА России, ведущий научный сотрудник отдела аудиологии, слухопротезирования и слухоречевой реабилитации, профессор, доктор медицинских наук;* ***А. С. Мачалов*** *— ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии» ФМБА России, начальник научно-клинического отдела аудиологии, слухопротезирования и слухоречевой реабилитации, доцент, кандидат медицинских наук;* ***А. О. Кузнецов*** *— ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии» ФМБА России, ведущий научный сотрудник отдела аудиологии, слухопротезирования и слухоречевой реабилитации, доцент, доктор медицинских наук;* ***А. В. Куренков*** *— ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, ассистент кафедры оториноларингологии имени академика РАН И. Б. Солдатова;* ***А. Б. Мартынова*** *— ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, аспирант кафедры оториноларингологии им. академика РАН И. Б. Солдатова.*

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE RESULTS OF REHABILITATION OF OLDER PATIENTS WITH CHRONIC SENSORINEURAL HEARING LOSS

N. A. Daikhes *— Director of the National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, DSc;* ***T. Yu. Vladimirova*** *— Samara State Medical University, Head at the Department and Clinic of Otolaryngology n. a. Academician I. B. Soldatov, Associate Professor, PhD;* ***S. V. Bulgakova*** *— Samara State Medical University, Head at the Department of Geriatrics and Ageing Endocrinology, Associate Professor, DSc;* ***Ya. M. Sapozhnikov*** *— National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Leading Researcher of the Clinical Research Department Audiology, Hearing and Hearing Rehabilitation, Professor, DSc;* ***A. S. Machalov*** *— National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Head of the Clinical Research Department Audiology, Hearing and Hearing Rehabilitation, Associate Professor, PhD;* ***A. O. Kuznetsov*** *— National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Leading Researcher of the Clinical Research Department Audiology, Hearing and Hearing Rehabilitation, Associate Professor, DSc;* ***A. V. Kurenkov*** *— Samara State Medical University, Assistant at the Department of Otorhinolaryngology n. a. Academician I. B. Soldatov;* ***A. B. Martynova*** *— Samara State Medical University, Postgraduate Student of the Otorhinolaryngology Department n. a. Academician I. B. Soldatov.*

Дата поступления — 22.10.2021 г. Дата принятия в печать — 24.11.2021 г.

Дайхес Н. А., Владимирова Т. Ю., Булгакова С. В., Сапожников Я. М., Мачалов А. С., Кузнецов А. О., Куренков А. В., Мартынова А. Б. **Комплексная оценка результатов реабилитации пациентов старшей возрастной группы с хронической сенсоневральной тугоухостью. Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (4): 691–696.**

Цель: оценить результаты реабилитации пациентов старшей возрастной группы с хронической сенсоневральной тугоухостью (ХСНТ) в ходе слуховых тренировок и в отдаленный период. *Материал и методы.* В исследовании приняли участие 78 пациентов (средний возраст 77,6±10,4 года), оценены показатели речевого и пространственного слуха. *Результаты*. Слуховые тренировки улучшили точность определения целевого сигнала и время ответной реакции у лиц пожилого возраста (I группа) и пациентов старческого возраста и долгожителей (II группа). Выявлено повышение разборчивости речи у I группы к 1-му мес. на 5,7%, у II группы — на 3,6%, показатель приблизился к дотренировочному уровню в I группе к 6-му мес. и во II группе — к 3-му мес. Согласно SSQrus-12 средний балл в I группе к 1-му мес. стал на 6,4% выше за счет шкал «Качество слуха» и «Пространственный слух», во II группе — на 10,4% за счет шкалы «Качество слуха» с сохранением в течение полугода. По опроснику SF-36 выявлена устойчивость положительного результата в течение 6 мес. для обеих групп: суммарный балл у группы I — 88,1±7,4 балла, у группы II — 84,8±3,7 балла. *Заключение*. Оценка слуховой реабилитации позволяет рекомендовать необходимость повторного курса слуховых тренировок для лиц старше 75 лет с периодичностью раз в 3 мес., для пациентов пожилого возраста — раз в полгода.

Ключевые слова: слуховая реабилитация пациентов старшей возрастной группы, хроническая сенсоневральная тугоухость, виртуальная реальность.

***Daikhes NA, Vladimirova TYu, Bulgakova SV, Sapozhnikov YaM, Machalov AS, Kuznetsov AO, Kurenkov AV, Martynova AB.* Comprehensive assessment of the results of rehabilitation of older patients with chronic sensorineural hearing loss. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (4): 691–696.**

Purpose: to evaluate the results of rehabilitation of patients of the older age group with chronic sensorineural hearing loss (SNHL) during auditory training and in the long-term period. *Material and methods*. 78 patients took part in the study (mean age 77.6±10.4 years), the indices of speech and spatial hearing were assessed. *Results*. Auditory training improved the accuracy of determining the target signal and the response time in the elderly (group I) and elderly patients and long-livers (group II). An increase in interhemispheric interaction with dichotic listening was revealed: speech intelligibility in group I increased by 5.7% by 1 month, in group II — 3.6%, the indicator approached the pre-training level in group I by 6 months and in group II by 3 months. According to SSQrus-12, the average score in group I by month 1 became 6.4% higher due to the Hearing Quality and Spatial Hearing scales, in group II — by 10.4% due to the Hearing Quality scale with retention for six months. According to the SF-36 questionnaire, the stability of a positive result was revealed for 6 months for both groups: the total score for group I was 88.1±7.4 points, for group II — 84.8±3.7 points. *Conclusion*. The assessment of auditory rehabilitation allows us to recommend the need for a repeated course of auditory training for people over 75 years old with a frequency of every 3 months, for elderly patients every six months.

Keywords: auditory rehabilitation of older patients, chronic sensorineural hearing loss, virtual reality.

Введение. Одной из наиболее распространенных причин нарушения слуха в старшей возрастной группе является ХСНТ. Рядом авторов убедительно доказано негативное влияние нарушения слуховой функции на качество жизни пациента, включая вопросы социального взаимодействия [1, 2]. В то же время трудности с восприятием речи, с которыми сталкиваются лица старшего возраста, объясняются не только периферическим дефицитом, но и возрастным снижением обработки акустических стимулов в темпоральной области головного мозга, тонотопической реорганизацией в центральной слуховой системе и изменениями когнитивной функции [3, 4]. Особую значимость приобретают вопросы реабилитации лиц старшей возрастной группы при ХСНТ, поскольку слуховое пространственное поведение напрямую связано с социальной адаптацией и безопасностью. Одним из основных методов лечения ХСНТ является использование электроакустических средств коррекции слуха. Однако, учитывая недостаточный процент использования слуховых аппаратов или иных способов коррекции слуха при социально значимой потере слуха (более 40 дБ) среди лиц старшей возрастной группы [5], при нарушении пространственного слуха, даже при легкой степени тугоухости, особенно асимметричного характера, актуальна важность использования дополнительных решений в реабилитации. Данные литературы подтверждают эффективность применения слуховых тренировок в плане улучшения пространственного и речевого слуха, а также возможных компенсаторных изменений центральной обработки, которые могут сопровождать старение и потерю слуха [6]. На данный момент эффективность слуховых тренировок в динамике с учетом возрастного фактора не оценивалась. Ряд авторов указывают важность оптимизации методики слуховой тренировки для лиц старшей возрастной группы в плане улучшения мотивационной составляющей, а также повышения реалистичности условий их проведения [7, 8]. В этом ключе интересен опыт использования технологий виртуальной реальности (ВР) как фактора, повышающего мотивацию, заинтересованность пациента, а также возможность целенаправленного слухового обучения в условиях, приближенных к реальным.

Ответственный автор — Владимирова Татьяна Юльевна
Тел.: +7 (927) 0042033
E-mail: martynova.a.med@yandex.ru

Цель — оценить результаты реабилитации пациентов старшей возрастной группы с ХСНТ в ходе слуховых тренировок и в отдаленный период.

Материал и методы. Условия проведения исследования соответствовали этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (1964 г. и ее пересмотра в 2013 г.) и Правилами надлежащей клинической практики, утвержденными приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №200н (2016 г.). От участников было получено добровольное письменное информированное согласие на обработку персональных данных, обследование и реабилитацию. Предварительное обследование включало оценку жалоб, анамнеза, данных отоскопической картины, а также изучение переносимости восприятия ВР путем анкетирования (анкеты IPQ [Igroup Presence Questionnaire] и ITQ [Immersive Tendencies Questionnaire]) и проведение тональной пороговой аудиометрии. Исследование слуха выполнялось сурдологом в соответствии с ISO 8253–1:2010 в расширенном диапазоне частот (до 20 кГц) на клиническом аудиометре Interacoustics AC-40 в изолированной комнате с минимальным уровнем шума. Для исследования использовались наушники Sennheiser HDA-300, позволяющие дополнительно устранить внешний шум. Пороги слуха измерялись на частотах 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2; 3; 4; 6; 8 кГц в диапазоне от –10 до 100 дБ и на частотах 10; 12; 16 и 20 кГц в диапазоне от –10 до 85 дБ.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст пациента старше 60 лет, стабильное соматическое состояние, подтвержденная ХСНТ, подписанное добровольное согласие на исследование, хорошая переносимость ВР (>2 баллов по данным анкетирования IPQ и ITQ).

Критерии исключения: тимпанограмма типа B или C, длительное и регулярное использование слуховых аппаратов, кохлеарная имплантация в анамнезе, тяжелая и умеренная степени деменции по данным опросника Mini-mental State Examination (<19 баллов), психические расстройства в анамнезе, неудовлетворительная переносимость ВР (<2 баллов по данным анкетирования IPQ и ITQ).

Таким образом, в исследование вошли 78 пациентов в возрасте от 60 до 97 лет (средний возраст обследованных составил 77,6±10,4 года), среди них 52 женщины — (66,7%) и 26 мужчин (33,3%). Пациенты разделены на две возрастные группы

согласно классификации Всемирной организации здравоохранения: I группа — лица пожилого возраста (34 человека в возрасте от 60 до 74 лет, средний возраст 67,1±4,9 года, среди них 23 женщины и 11 мужчин), II группа — лица старческого возраста и старше (44 человека в возрасте от 75 до 97 лет, средний возраст 85,2±5,5 года, среди них 29 женщин и 15 мужчин).

Всем пациентам проведен курс слуховых тренировок по разработанному «Способу лечения пациентов с хронической сенсоневральной тугоухостью путем слуховых тренировок в условиях виртуальной реальности» [9].

Критериями оценки эффективности проведенного курса стали время ответной реакции пациента (в секундах) и точность определения пациентом направления подачи целевого сигнала (в градусах) по передне-заднему (расположение динамиков на 0 и 180º), боковому (расположение динамиков на 90 и 270º), диагональным направлениям (расположение динамиков на 45–225º [диагональное 1-е] и на 315–135º [диагональное 2-е]). Оценка проводилась на 1-й и 7-й дни слуховых тренировок. Для изучения отдаленного результата проведенной реабилитации через 1, 3 и 6 мес. проводилась оценка динамики слуха по данным речевой аудиометрии, дихотического прослушивания, оценка речевых, пространственных и качественных характеристик слуха, а также исследование качества жизни.

Речевая аудиометрия проведена с использованием многосложного и цифрового речевого материала (сбалансированные таблицы слов Гринберга — Зиндера, записанные на CD-дисках фирмой “Siemens Audiologishe-technik”). Определение положения речевых зон (левое или правое полушарие), изучение селективного внимания и функциональной асимметрии полушарий мозга с целью установления заинтересованности центральных слуховых нарушений было проведено с помощью программного обеспечения «Дихотическое прослушивание» [10]. Оценка речевых, пространственных и качественных характеристик слуха выполнена с использованием валидизированной русскоязычной версии опросника SSQrus-12 (The Speech, Spatial and Qualities of Hearing Scale, или SSQ). Инструментом оценки качества жизни являлось анкетирование по опроснику SF-36 (The Short Form (36) Health Status Survey).

Обработка результатов исследования проведена с помощью статистического анализа BioStat «Statistica 10.0» и прикладного пакета программ Microsoft Excel. Для оценки нормальности распределения использовался критерий Шапиро — Уилка, показавший нормальность распределения анализируемых данных групп пациентов. Данные вариационных рядов представлены средним значением (*M*) и стандартным отклонением (*SD*). Для сравнения выборок использовался параметрический критерий Стьюдента. Критическим уровнем статистической значимости различий (*p*) считался $p<0,05$.

Результаты. В ходе реабилитации при проведении слуховых тренировок отмечено, что анализ точности определения пациентом направления подачи целевого сигнала в I группе (пациенты пожилого возраста) значимо лучше по сравнению с группой II (пациенты старческого возраста и долгожители) (табл. 1). В I группе точность определения целевого сигнала по передне-заднему направлению улучшилась в 2,4 раза ($p=0,043$), по диагональному 2-му направлению — в 2,9 раза ($p=0,049$) и по боковому и диагональному 1-му направлениям в 2,3 раза, в отличие от II группы, у которой улучшение точности определения подачи целевого сигнала по направлениям было менее выраженным, но более равномерным (в 1,8 раза) и статистическим значимым только по диагональному 2-му направлению ($p=0,031$).

При анализе результатов времени реакции определения пациентом направления подачи целевого сигнала статистически значимые результаты были в обеих группах по боковому (в I группе — $p=0,029$; во II группе — $p=0,026$) и диагональному 2-му направлениям (в I группе — $p<0,05$, $p=0,038$; во II группе — $p<0,05$, $p=0,044$). Время определения целевого сигнала в обеих группах уменьшилось в 1,1 раза по всем направлениям, причем во II группе по передне-заднему направлению — в 1,2 раза. Замедленная ответная реакция на предполагаемый целевой сигнал была выявлена в обеих группах по диагональному 1-му направлению.

Отдаленная оценка эффективности слуховых тренировок в течение полугода представлена

Таблица 1

Точность определения целевого сигнала и время ответной реакции на предполагаемый целевой сигнал в течение курса слуховых тренировок, *M±SD*

Группы	Направление целевого сигнала	Угол ошибки, º			Время реакции, сек		
		занятие		*p*	занятие		*p*
		1-е	7-е		1-е	7-е	
I	Передне-заднее	64,6±3,4	26,9±3,2*	0,043	3,9±1,9	3,4±1,7	0,054
	Боковое	55,9±7,7	23,4±9,8	0,067	3,8±1,9	3,3±1,7*	0,029
	Диагональное 1-е	55,4±7,7	23,2±2	0,078	4,1±2,1	3,6±1,8	0,081
	Диагональное 2-е	67,5±5,8	28,4±4,6*	0,049	3,9±2	3,3±1,8*	0,038
II	Передне-заднее	98,7±3,9	54,4±8,4	0,121	6,7±1,9	5,5±1,8	0,099
	Боковое	84,8±6,6	46,8±4,4	0,069	6,2±1,9	5,4±1,9*	0,026
	Диагональное 1-е	85,8±6,7	47,3±4,6	0,089	6,7±2	5,8±2	0,071
	Диагональное 2-е	102±4,1	56,5±3,4*	0,031	6,2±2	5,4±2*	0,044

Примечание: * — статистическая значимость $p<0,05$.

Таблица 2

Эффективность слуховых тренировок в отдаленный период в динамике, *M±SD*

Характеристика		До начала курса слуховых тренировок		Через 1 мес.		Через 3 мес.		Через 6 мес.	
		группа		группа		группа		группа	
		I	II	I	II	I	II	I	II
Речевая аудиометрия в тишине, %	AD	77,7±2,9	64,2±4,6	81,9±4,7* *p*=0,041	66,6±4,5 *p*=0,123	81,2±5,2* *p*=0,039	66,6±5,2 *p*=0,211	78,2±4,6* *p*=0,037	64,2±2,6 *p*=0,171
	AS	75,4±4,5	65,2±5,9	79,9±2,7* *p*=0,035	67,4±3,4 *p*=0,129	79,3±1,7* *p*=0,049	65,3±2,5 *p*=0,341	75,9±5,8* *p*=0,023	64,4±3,6 *p*=0,199
Дихотическое прослушивание, %	AD	82,3±1	74,3±2,1	90,5±2,4 *p*=0,242	80,2±1,3* *p*=0,029	84,3±2 *p*=0,179	76,1±1,7* *p*=0,038	82,2±1,5 *p*=0,235	74,3±3,2* *p*=0,021
	AS	81,2±1,2	74,5±2,1	88,7±3,8 *p*=0,345	79,3±2,7* *p*=0,043	84,8±2,2 *p*=0,132	75,3±1,2* p=0,049	80,1±2,4 *p=0,*258	74,1±3,1* *p*=0,129
SSQrus-12, средний балл	восприятие речи	32,3±1,3	25,3±12,8	33,2±6,3 *p*=0,146	27,3±1,4 *p=0,*243	32,6±5,8 *p*=0,567	26,7±1,4 *p*=0,429	30±6,8 *p*=0,612	25,2±1,5 *p*=0,784
	пространственный слух	29,6±1,2	24,6±10	31,4±6,6 *p*=0,591	26,6±5,6 *p*=0,482	30,2±5,2 *p*=0,891	24,6±5,6 *p*=0,629	30,9±6,7 *p*=0,715	24,1±6,5 *p*=0,562
	качество слуха	23,8±5,8	16,6±8	26,7±5,9 *p*=0,322	19,7±6,8 *p*=0,712	25,3±5,3 *p*=0,459	19±7,4 *p*=0,719	25,2±6,1 *p*=0,639	18,9±4,9 *p*=0,629
	средний балл	7,1±1,9	5,5±2,5	7,6±1,9 *p*=0,129	6,1±2,3 *p*=0,217	7,3±1,9 *p*=0,134	5,9±2,3 *p*=0,122	7,2±1,9 *p*=0,352	5,7±2,3 *p*=0,422

Примечание: * – статистическая значимость *p*<0,05; AD – правое ухо, AS – левое ухо.

в табл. 2. Отмечается улучшение разборчивости речи в I группе через 1 мес. на 5,7% по сравнению с началом тренировки, которое сохранялось к 3 мес., а к 6 мес. после проведенной реабилитации улучшение составило только 0,6%. У пациентов II группы разборчивость речи в динамике также улучшилась через 1 мес. на 3,6%, однако по истечении 3 мес. показатель вновь приблизился к дотренировочному уровню, а к 6 мес. отмечалась небольшая отрицательная динамика (— 0,6%).

По данным опросника SSQrus-12, средний балл в группе I через 1 мес. после проведенного курса тренировок стал на 6,4% выше, положительная динамика по шкалам «Восприятие речи» составила 2,7%, «Пространственный слух» — 5,9% и «Качество слуха» — 12%. У пациентов II группы через 1 мес. средний балл возрос на 10,4%. Наибольшая динамика наблюдалась по шкале «Качество слуха» (18%), шкалы «Восприятие речи» и «Пространственный слух» улучшились на 8 и 7,8% соответственно. Через 3 и 6 мес. у пациентов обеих групп средний балл опросника оценки пространственного, речевого и качества слуха существенно не изменился, однако к 6 мес. у пациентов II группы выявлена небольшая отрицательная динамика по шкалам «Восприятие речи» (— 0,3%) и «Пространственный слух» (— 2%).

Исследование разборчивости речи при дихотическом прослушивании в течение полугода показало улучшение в обеих группах через 1 мес.: в I группе разборчивость составила для правого уха 90,5±2,4% и для левого уха — 88,7±3,8%, что на 8,2 и 7,5% выше первоначального значения соответственно, во II группе данный показатель составил для правого уха 80,2±1,3% и для левого уха — 79,3±2,7%, что на 5,9 и 4,8% выше соответственно. Зарегистрировано постепенное снижение разборчивости речи к значениям дотренировочного уровня у пациентов обеих групп к 6 мес. Однако в группе лиц старческого возраста и долгожителей отрицательная динамика оказалась выраженнее.

По итогам изучения качества жизни в динамике выявлено, что суммарный балл опросника SF-36 на дотренировочном уровне в обеих группах был практически одинаковым с положительной разницей на 3,4 балла в группе I (рис. 1, 2). Улучшение суммарного балла опросника SF-36 после проведенного курса слуховых тренировок достигло максимальных значений к 1 мес. у пациентов обеих групп как за счет психического, так и физического компонента здоровья, однако в группе I улучшение составило 19,2 балла, а в группе II — 10,7 балла. Через полгода суммарный показатель качества жизни в обеих группах оставался выше, чем в дотренировочный период (в группе I — 88,1±7,4 балла, в группе II — 84,8±3,7 балла), но меньше чем через 3 мес. после проведенной реабилитации (в группе I — 94,8±5,9 балла, в группе II — 85,9±5,3 балла), особенно заметным это было у лиц старческого возраста и долгожителей (группа II). При оценке компонентов опросника SF-36 к 1 мес. после проведенного курса слуховых тренировок физический компонент здоровья в группе I вырос на 8,7 балла и снизился незначительно — на 1,8 балла к 3 мес. и на 0,9 балла к 6 мес. В группе II физический компонент здоровья к 1 мес. после проведенного курса слуховых тренировок улучшился на 6 баллов и сохранялся в течение полугода. Психический компонент здоровья в группе I к 1 мес. после курса слуховых тренировок возрос на 10,5 балла, в группе II — на 4,7 балла, сохранялся к 3 мес. в обеих группах, а к 6 мес. снизился на 5,6 балла в группе I и на 1,1 балла во II группе, однако сохранялся выше дотренировочного уровня.

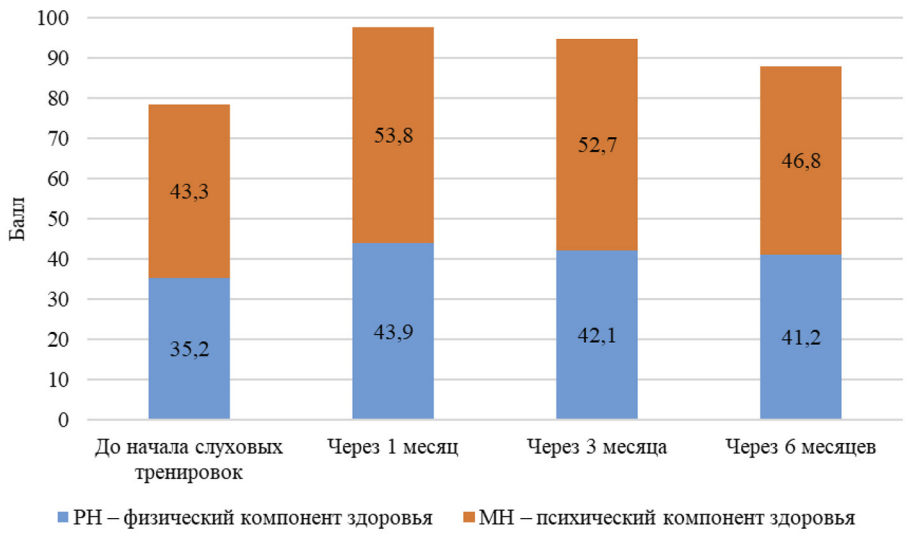


Рис. 1. Данные анкеты SF-36 в I группе в динамике, средний балл

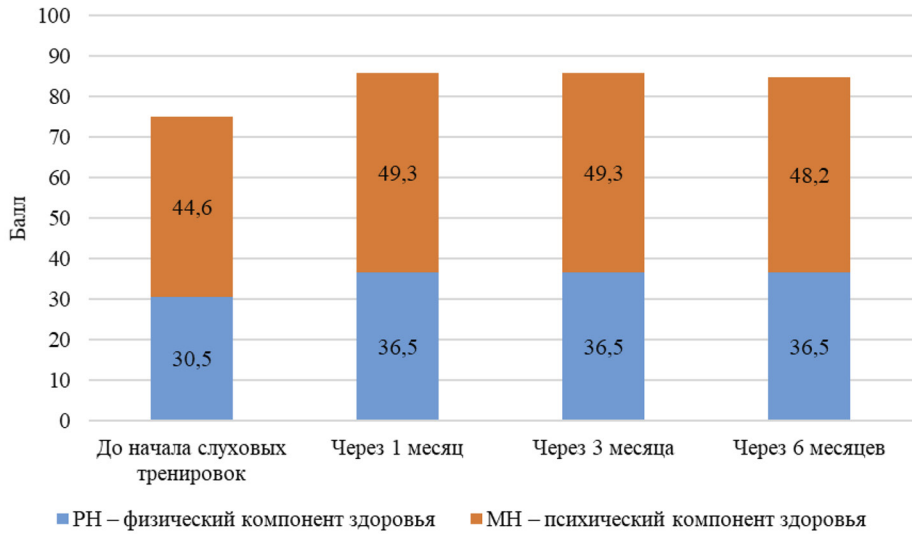


Рис. 2. Данные анкеты SF-36 во II группе в динамике, средний балл

Обсуждение. Сегодня эффективность слуховых тренировок в моделях активной и пассивной реабилитации у пациентов старшей возрастной группы изучена недостаточно. Так, по данным L. Dai и соавт. [11], положительный эффект использования слухового тренинга в отношении разборчивости речи наблюдался сразу по окончании тренировок, подтверждая их роль в координации и синхронизации нейронных реакций в процессе «обучения, ориентированного на обучение», что улучшает нейронную пластичность у пожилых людей в некоторых аспектах слуховой обработки.

Проведение слуховых тренировок с использованием современных дистанционных технологий реабилитации у пациентов, носящих слуховой аппарат, повышает адаптацию пациента к среде, стабилизирует его когнитивный и эмоциональный статус [12, 13]. Это оптимизирует план проведения реабилитации, повышает удобство, мотивированность и контроль процесса со стороны врача-специалиста. В то же время публикаций, позволяющих оценить отдаленные результаты дистанционных слуховых тренировок, их эффективность в плане коррекции когнитивной функции недостаточно. В одном из выполненных исследований показано, что проведение слуховой тренировки в новых акустических средах является весьма перспективным подходом реабилитации [14]. В статье немецких авторов [15] отмечено, что улучшение восприятия речи в условиях умеренного шума после слуховых тренировок у пожилых пациентов после проведения кохлеарной имплантации наблюдалось при ежедневных занятиях длительностью 45–60 мин, проводимых в течение 6 мес.

Обзор литературных данных обнаружил необходимость совершенствования методики слуховых тренировок в плане повышения их эффективности в отдаленный период реабилитации, а также поиска решений, повышающих заинтересованность пациента и реалистичность сценария. Процесс тренировки слуха с использованием ВР по разработанному нами способу улучшает показатель речевого слуха, помогает пациенту концентрировать внимание на речи и звуках, выделяя их из общего шума. Использование различных виртуальных сценариев позволяет тренировать слух в безопасном, привлекательном и мотивирующем контексте, облегчает адаптированность пациента к реальной жизни путем использования

мультисенсорной, динамичной и интерактивной среды для реабилитации пациентов. Согласно литературным данным [16], одной из причин несоответствия восприятия звуков во время исследования пространственного слуха и улавливания звуков окружающей среды в реальной жизни является использование во время обследования упрощенных акустических стимулов, таких как чистые тоны и стандартизированные слова в тишине или шуме. Использование нами слов, фраз и звуков, соответствующих аудиовизуальному сценарию (городская среда), подача звуков в латеральном и фронтальном направлениях позволяют более реалистично передать акустическую ситуацию.

Результаты исследования показали, что лица старшей возрастной группы смогли существенно повысить скорость реакции на слуховой стимул, а также улучшить идентификацию целевого сигнала, что подтверждается уменьшением процента ошибок по направлениям. В отдаленный период, несмотря на небольшой прирост суммарного показателя пространственного слуха и отсутствие статистически значимой динамики показателя разборчивости речи, наблюдалось снижение доли ошибочного выбора по результату дихотического прослушивания, что закономерно отражалось в суммарном показателе качества жизни. Пациенты старческого возраста и долгожители продемонстрировали менее стойкий эффект проведенного курса слуховых тренировок с использованием технологий ВР, тогда как у лиц пожилого возраста данный эффект оказался более стабильным.

Ограничением проведенного исследования является количество проведенных занятий (7 процедур). Эффективность реабилитации могла варьировать также на фоне различий степени тугоухости и коморбидного статуса.

Заключение. Разработанный способ реабилитации слуха с использованием технологии ВР позволяет максимально эффективно, в условиях, приближенных к реальным, проводить слуховые тренировки пациентов старшей возрастной группы с ХСНТ. Улучшение слухового пространственного внимания наблюдается уже к окончанию семидневного курса слуховых тренировок. Отдаленная оценка выявила некоторые возрастные различия. Так, несмотря на идентичную динамику показателей дихотического прослушивания и параметров пространственного слуха, устойчивость положительного результата в течение 6 мес. оказалась выше для пациентов пожилого возраста. У пациентов старческого возраста и долгожителей (старше 75 лет) положительные тенденции сохранялись меньше по времени (в течение 3 мес. по завершении курса слуховых тренировок). Проведенное исследование позволяет рекомендовать повторный курс слуховых тренировок для лиц старше 75 лет с периодичностью раз в 3 мес., для пациентов пожилого возраста — раз в полгода. С учетом проанализированных статистических данных можно сделать вывод о том, что наиболее показательным критерием оценки эффективности реабилитации при ХСНТ у лиц старшей возрастной группы является дихотическое прослушивание и оценка речевого слуха. Показатель пространственного слуха необходимо контролировать при асимметричном характере тугоухости.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Tseng Y, Liu SH, Lou M, et al. Quality of life in older adults with sensory impairments: a systematic review. Quality of Life Research 2018; 27 (8): 1957–71.
2. Contrera KJ, Betz J, Deal JA, et al. Association of hearing impairment and emotional vitality in older adults. The Journals of Gerontology, Series B: Psychological Sciences and Social Sciences 2016; 71 (3): 400–4.
3. Boboshko MYu, Berdnikova IP, Garbaruk ES, et al. Influence of central auditory disorders on speech intelligibility in sensorineural hearing loss. Bulletin of Otorhinolaryngology 2018; (2): 4–8. Russian (Бобошко М.Ю., Бердникова И.П., Гарбарук Е.С. и др. Влияние центральных слуховых расстройств на разборчивость речи при сенсоневральной тугоухости. Вестник оториноларингологии 2018; (2): 4–8).
4. Fortunato S, Forli F, Guglielmi V, et al. A review of new insights on the association between hearing loss and cognitive decline in ageing. Acta Otorhinolaryngologica Italica 2016; 36 (3): 155–66.
5. Löhler J, Walther LE, Hansen F, et al. The prevalence of hearing loss and use of hearing aids among adults in Germany: a systematic review. Eur Arch Otorhinolaryngol 2019; 276 (4): 945–56.
6. LeMessurier AM, Feldman DE. Plasticity of population coding in primary sensory cortex. Current Opinion in Neurobiology 2018; (53): 50–6.
7. Boboshko MYu, Zhilinskaya EV, Pak SP, Ogorodnikova EA. Auditory training in the rehabilitation of adult patients with hearing loss. In: Modern problems of physiology and pathology of hearing: Proceedings of the 7th National Congress of Audiologists and the 11th International Symposium. Moscow, 2017; p. 84–5. Russian (Бобошко М.Ю., Жилинская Е.В., Пак С.П., Огородникова Е.А. Слуховая тренировка в реабилитации взрослых пациентов с тугоухостью. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии слуха: материалы 7-го Национального конгресса аудиологов и 11-го Международного симпозиума. М., 2017; с. 84–5).
8. Ogorodnikova EA, Balyakova AA, Zhilinskaya EV, et al. Auditory training as a method of rehabilitation for patients with hearing and speech impairments. Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae 2017; 23 (1): 34–43. Russian (Огородникова Е.А., Балякова А.А., Жилинская Е.В. и др. Слуховая тренировка как метод реабилитации пациентов с нарушениями слуха и речи. Журнал оториноларингологии и респираторной патологии 2017; 23 (1): 34–43).
9. Vladimirova TYu, Kurenkov AV, Martynova AB, et al. Method of treating patients with chronic sensorineural hearing loss by means of auditory training in virtual reality: №2021111792: appl. 23.04.2021: publ. 26.10.2021. Patent 2758165. Russian Federation, IPC A61F11/00. Russian (Владимирова Т.Ю., Куренков А.В., Мартынова А.Б. и др. Способ лечения пациентов с хронической сенсоневральной тугоухостью путем слуховых тренировок в условиях виртуальной реальности: № 2021111792: заявл. 23.04.2021: опубл. 26.10.2021. Патент 2758165. Российская Федерация, МПК A61F11/00).
10. Korjagina JuV, Nopin SV. Certificate of official registration of the computer hardware and software complex «Functional asymmetry» №2010617759. Computer programs 2011; 1 (2): 301. Russian (Корягина Ю.В., Нопин С.В. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ Аппаратно-программный комплекс «Функциональные асимметрии» №2010617759. Программы для ЭВМ: 2011; 1 (2): 301).
11. Dai L, Best V, Shinn-Cunningham BG. Sensorineural hearing loss degrades behavioral and physiological measures of human spatial selective auditory attention. PNAS USA 2018; 115 (14): 3286–95.
12. Bush LM, Thompson R, Irungu C, et al. The role of telemedicine in auditory rehabilitation: a systematic review. Otol Neurotol 2016; 37 (10): 1466–74.
13. Tao KFM, Brennan-Jones CG, Capobianco-Fava MD, et al. Teleaudiology services for rehabilitation with hearing aids in adults: a systematic review. J Speech Lang Hear Res 2018; 61 (7): 1831–49.
14. Humes L, Rogers S, Main A, et al. The acoustic environments in which older adults wear their hearing aids: insights from datalogging sound environment classification. American Journal of Audiology 2018; 27 (4): 594–603.
15. Schumann A, Hast A, Hoppe U. Speech performance and training effects in the cochlear implant elderly. Audiology and Neurotology 2014; 19 (1): 45–8.
16. Huang Q, Wu W, Chen X, et al. Evaluating the effect and mechanism of upper limb motor function recovery induced by immersive virtual-reality-based rehabilitation for subacute stroke subjects: study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2019; 20 (1): 104.

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

УДК 617–089.844 Оригинальная статья

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ МАРКИРОВКИ ТОРИЧЕСКИХ ИНТРАОКУЛЯРНЫХ ЛИНЗ ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИИ ПО УДАЛЕНИЮ КАТАРАКТЫ

М.А. Альноелати Альмасри *— ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, аспирант кафедры глазных болезней;* ***В.С. Стебнев*** *— ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, профессор кафедры глазных болезней, доктор медицинских наук.*

A COMPARISON OF EFFECTIVENESS OF VARIOUS MARKING METHODS OF TORIC INTRAOCULAR LENS IMPLANTATION DURING CATARACT SURGERY

M.A. Alnoelaty Almasri *— Samara State Medical University, Postgraduate Student at the Department of Eye disease;* ***V.S. Stebnev*** *— Samara State Medical University, Head at the Department of Eye disease, Professor, DSc.*

Дата поступления — 30.08.2021 г. Дата принятия в печать — 24.11.2021 г.

Альноелати Альмасри М.А., Стебнев В.С. **Сравнение эффективности различных методов маркировки торических интраокулярных линз во время операции по удалению катаракты. Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (4): 697–700.**

Цель: оценить эффективность изолированной ручной маркировки, ручной маркировки с помощью сотового телефона и цифровой маркировки с использованием системы VERION при имплантации торической интраокулярной линзы (ИОЛ) во время факоэмульсификации. *Материал и методы*. Проведено наблюдательное исследование, включающее 70 пациентов (100 глаз) с диагностированной старческой катарактой и астигматизмом роговицы >0,75 D. Изолированная ручная маркировка производилась в положении сидя на 6-часовом лимбе (ручная ось — 90°) с использованием щелевой лампы. Ручная маркировка с использованием сотового телефона осуществлялась через приложение iToric Patwardhan для платформы Android. Цифровая маркировка проводилась в положении лежа на внешнем экране с помощью цифрового наложения оси VERION и принималась в качестве эталонной оси. *Результаты.* Среднее абсолютное угловое отклонение между осью мобильной программы и осью VERION составило 1,97°, что значительно ниже, чем у оси изолированной ручной маркировки (3,8°) (p=0,05). Коэффициент корреляции между параметрами оси при мобильной маркировке и параметрами оси VERION составил 0,85. *Заключение.* Ручная маркировка с использованием мобильного приложения демонстрирует значительно бóльшую точность и эффективность, чем изолированная ручная маркировка. Цифровая система VERION признается эталонным методом маркировки оси роговицы при имплантации торической ИОЛ.

Ключевые слова: астигматизм, факоэмульсификация, торическая интраокулярная линза, катаракта.

Alnoelaty Almasri MA, Stebnev VS. **A comparison of effectiveness of various marking methods of toric intraocular lens implantation during cataract surgery. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (4): 697–700.**

Purpose: to evaluate the effectiveness of isolated manual marking, manual marking using a cell phone and digital marking using the VERION system during implantation of toric intraocular lens (IOL) during phacoemulsification. *Material and methods.* An observational study was conducted, including 70 patients (100 eyes) with diagnosed senile cataract and corneal astigmatism >0.75 D. Isolated manual marking was performed in a sitting position on a 6-hour limbus (manual axis — 90°) using a slit lamp. Manual marking using a cell phone was carried out through the Android application iToric Patwardhan. The digital marking was carried out in the prone position on the external screen using the digital overlay of the VERION axis and was taken as the reference axis. *Results.* The average absolute angular deviation between the axis of the mobile program and the VERION axis was 1.97°, which is significantly lower than that of the isolated manual marking axis (3.8°) (p=0.05). The correlation coefficient between the axis parameters for mobile marking and the VERION axis parameters was 0.85. *Conclusion*. Manual marking using a mobile application demonstrates significantly greater accuracy and efficiency than isolated manual marking. The VERION digital system is recognized as a reference method for marking the corneal axis during implantation of a toric IOL.

Key words: astigmatism, phacoemulsification, toric intraocular lens, cataract.

Введение. По оценкам различных исследований, распространенность астигматизма роговицы более 1,5 диоптрий у пациентов, перенесших операцию по удалению катаракты, составляет от 15 до 29% [1–4]. На протяжении многих лет описано множество методов коррекции астигматизма в хирургии катаракты, включая дугообразную кератотомию, расслабление лимбальной области, прозрачные разрезы роговицы и т. д. Однако доказано, что имплантация торической

Ответственный автор — Альноелати Альмасри Мохамад Аехам
Тел.: +7 (925) 7615009
E-mail: noelatyaeham@yahoo.com

ИОЛ с факоэмульсификацией катаракты является наиболее эффективным способом коррекции предоперационного астигматизма роговицы. Точность торических ИОЛ зависит от следующих факторов: точности измерительных приборов кератометрии, точности используемого калькулятора (с учетом заднего астигматизма роговицы), точности предоперационных контрольных отметок [5, 6] и точности размещения ИОЛ в капсулярном мешке. Предоперационные контрольные отметки делаются непосредственно перед операцией, когда пациент находится в положении сидя и с поднятой головой. Эти маркировки выполняются либо вручную, либо с помощью различных систем маркировки, включая пузырьковый маркер, маятниковый маркер, гравитационный маркер, цифровой маркер и т.д. [7–9].

Цифровой маркер VERION (Alcon Laboratories, Inc.) — очень сложный инструмент, с помощью которого торические ИОЛ могут быть выровнены без необходимости предварительной ручной маркировки. Цифровой маркер VERION (VDM) не только устраняет необходимость в предварительной маркировке, но также, как было показано, значительно снижает ошибки смещения ИОЛ, вызванные ручными методами маркировки [10]. Однако из-за его высокой стоимости он может оказаться экономически нецелесообразным для большинства офтальмологов.

Благодаря постоянно развивающимся технологиям современные смартфоны имеют встроенные гироскопы, которые способны измерять ускорение вращения и ориентацию оси. Эти гироскопы вместе с камерами смартфонов с высоким разрешением использовались для разработки приложений, которые могут определять точную ось лимбальных меток роговицы в качестве ориентира для определения правильного выравнивания торической ИОЛ во время операции. К таким приложениям относятся iToric Patwardhan на платформе Android (Dr S. Patwardhan) и toriCAM [11] на платформе iOS (Dr G. Barrett — iOS), оба из которых доступны бесплатно.

Перед данным исследованием стоит задача определить, возможно ли, используя приложение для Android iToric Patwardhan, повысить точность ручной маркировки и приблизиться к результатам VDM. Доказано, что система VDM уменьшает неточности, вызванные предоперационными ручными методами маркировки при имплантации торической ИОЛ. Однако она может оказаться экономически нецелесообразной. Использование смартфона для ручной маркировки может стать простым и экономически выгодным подходом, если оно способно повысить точность изолированной ручной маркировки. По нашим данным, ранее не публиковалось отчетов, в которых сравнивалось бы использование ручной маркировки с помощью смартфона с системой VDM.

Цель — оценить эффективность изолированной ручной маркировки, ручной маркировки с помощью сотового телефона и цифровой маркировки с помощью системы управления изображениями VERION в случае имплантации торической ИОЛ во время факоэмульсификации.

Материал и методы. Тип данной работы — проспективное наблюдательное исследование, проведенное в клиническом отделении катаракты и рефракционной хирургии. В исследовании приняли участие 70 пациентов (100 глаз), перенесших операцию по факоэмульсификации катаракты с имплантацией торической ИОЛ. Среди пациентов было 35 мужчин (50%) и 35 женщин (50%). Средний возраст пациентов составил 63 (43–73) года. Из 100 глаз 55 (55%) были правыми, а 45 (45%) — левыми. Размер выборки рассчитан с включением экспериментальной группы из 15 глаз, на которых не проводилась операция. Используя *t*-критерий парных выборок для измерения первичного результата, установлено, что средняя разница между осью ручной маркировки и осью VERION составляет 2,18°. Основываясь на этих данных, сохраняя уровень значимости 0,05 при мощности 90%, минимально необходимое количество глаз для достоверного исследования составило 49. Таким образом, всего в исследование включено 100 глаз.

На проведение исследования получено разрешение комитета по этике. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. От каждого пациента получено информированное согласие.

Расположение разреза, ось имплантации и мощность торической ИОЛ определены до операции с помощью онлайн-калькуляторов. VERION использовался для получения эталонного изображения глаза пациента в высоком разрешении. Непосредственно перед операцией ось VERION была отмечена на щелевой лампе в положении сидя. Отметка, сделанная методом изолированной ручной маркировки, была проведена на 6-часовом лимбе под углом 90° с помощью стандартной ручки для маркировки ярко-фиолетового цвета (рис. 1). При этом подбородок пациента фиксировался на специальной подставке. Эта отметка под углом 90° далее рассматривалась как отметка ручной оси (МА). Затем с помощью приложения iToric Patwardhan для платформы Android получено изображение глаза с двукратным увеличением при включенном фонарике на смартфоне. Как только изображение было получено, внешнее белое круглое кольцо было выровнено с лимбом вручную (белая стрелка на рис. 2). Затем красная линия транспортира была выровнена таким образом, чтобы один ее конец проходил через центральную точку круга, а другой конец — через центральную точку 6-часовой лимбальной метки (красная стрелка

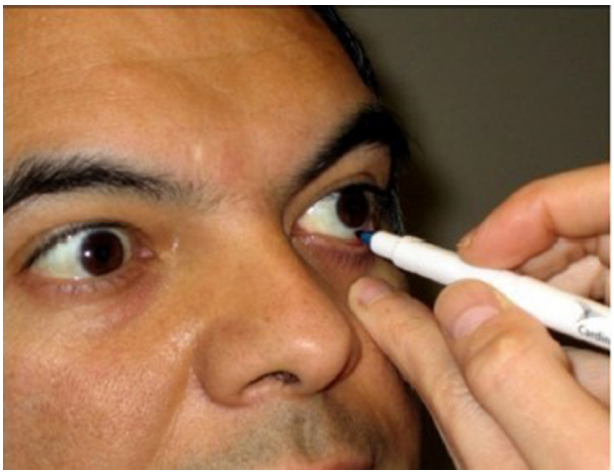


Рис. 1. Ручная маркировка на 6-часовом лимбе (90°)

на рис. 2). Точная ось метки была отмечена в правом верхнем углу экрана (синяя стрелка на рис. 2). На рис. 2 ось метки видна под углом 89°. Эта метка далее рассматривалась как ось, отмеченная с помощью мобильного приложения (SA). После этого пациент был перемещен на операционный стол, зарегистрирован в системе VERION. Случаи, которые не могли быть зарегистрированы в VDM, были исключены из исследования. Как только наложение VERION было включено, ориентация и ось метки были отмечены хирургом в микроскопе на мониторе VERION (красная стрелка на рис. 3). На рис. 3 ось метки видна под углом 97°. Эта метка далее рассматривалась в качестве эталонной оси (VA).

Угловое отклонение метки ручной оси от метки оси VERION (MAD) (в градусах) было рассчитано по формуле: MAD = MA − VA. Аналогично, угловое отклонение метки оси мобильного приложения от метки оси VERION (SAD) было рассчитано как SAD = SA − VA. В примерах, показанных на рис. 1–3: MA = 90, SA = 89, VA = 97 => MAD = 90–97 = –7° и SAD = 89 − 97= –8°. Знак « — » указывал на отклонение против часовой стрелки, а знак «+», соответственно, — по часовой стрелке от оси VERION. Наконец, абсолютное угловое отклонение как для ручной, так и для оси, обозначенной с помощью приложения, было рассчитано путем удаления «знака» (AMAD — абсолютное угловое отклонение вручную, ASAD — абсолютное угловое отклонение мобильного приложения). Основной мерой результата было сравнение абсолютного углового отклонения ручной маркировки от VDM (AMAD) по сравнению с абсолютным угловым отклонением маркировки с помощью мобильного приложения от VDM (ASAD). Вторичные итоговые меры заключались в изучении уровня соответствия между маркировкой с помощью смартфона и цифровой маркировкой VERION, а также отклонения по часовой стрелке и против часовой стрелки при ручной маркировке и маркировке с помощью мобильного приложения по сравнению с VDM.

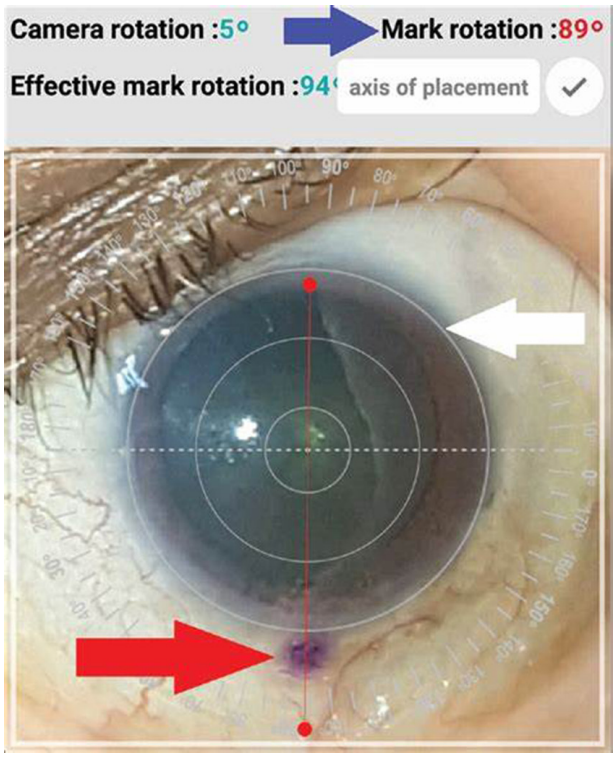


Рис. 2. Расположение точной оси отметки с помощью приложения iToric Patwardhan, где белая стрелка — внешнее кольцо с лимбом, красная стрелка — линия транспортира на 6-часовом лимбе, а синяя стрелка — ось отметки

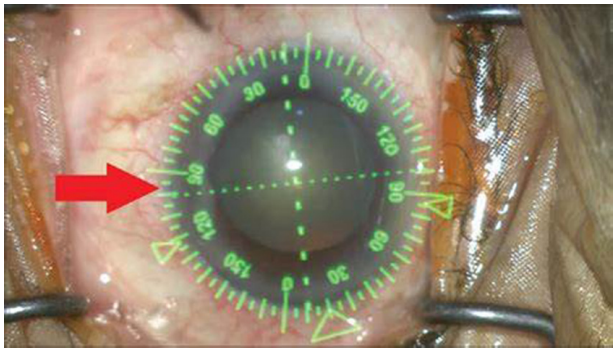


Рис. 3. Расположение точной оси с помощью наложения VERION

Данные были введены в MS Excel 2017 (Microsoft Corporation, Редмонд, США) и проанализированы с использованием Stata версии 15 (StataCorp, Колледж Стейшн, Техас, США) и статистического программного обеспечения MedCalc версии 18.6 (MedCalc Software, Остенде, Бельгия; http://www.medcalc.org; 2018). Для переменных первичного результата мы рассчитали средние значения и стандартные отклонения, а также медиану и межквартильный диапазон. Тест Шапиро — Уилка использовался для определения соответствия переменных закону нормального распределения и принятия решения о том, следует ли использовать параметрические или непараметрические тесты. Средние значения сравнивались с использованием парного *t*-критерия, а сравнение медиан проводилось с использованием критерия суммы рангов Уилкоксона. Тест на корреляцию проводился с использованием коэффициента внутриклассовой корреляции (ICC) и графиков Бланда — Альтмана.

Результаты. Среднее абсолютное угловое отклонение ручной маркировки от оси VERION (AMAD) составило 3,80±2,87°, а медиана — 4,00° (межквартильный диапазон 2,00–7,00°). Среднее абсолютное угловое отклонение оси, обозначенной с помощью мобильного приложения, от оси VERION (ASAD) составило 1,97±0,63° а медиана — 2,00° (межквартильный диапазон 1,00–3,00°). Поскольку тест Шапиро — Уилка показал, что данные подчиняются нормальному закону распределения, для сравнения данных использовался парный *t*-критерий. Обнаружено, что ASAD значительно ниже, чем AMAD (p=0,002), что указывает на более высокую точность маркировки с помощью мобильного приложения по сравнению с изолированной ручной маркировкой.

Тест на корреляцию между цифровой осью VERION и ручной маркировкой с использованием мобильного приложения показал ICC, равное 0,85. Это указывает на сильную взаимосвязь между осью VERION и ручной маркировкой с использованием приложения.

График Бланда — Альтмана также подтвердил корреляцию между осью VERION и осью, отмеченной с помощью приложения, продемонстрировав, что линия средней разницы между ними близка к нулю, и большинство точек расположены между двумя стандартными отклонениями разницы.

Процент глаз с отклонениями по часовой стрелке, против часовой стрелки и без отклонений при изолированной ручной маркировке и ручной маркировке с помощью мобильной программы приведены в таблице.

Отклонения осей изолированной ручной маркировки и ручной маркировки с помощью мобильной программы от оси VERION, %

Параметр	MA-VA	SA-VA
Процент глаз с отклонением по часовой стрелке	53	46
Процент глаз с отклонением против часовой стрелки	46	36
Процент глаз без отклонения	2	20
Процент глаз с одинаковым отклонением в обеих группах	76	
Процент глаз с различным отклонением в обеих группах	23	

Обсуждение. Результаты данного исследования показали, что среднее абсолютное угловое отклонение между осью маркировки с помощью смартфона и VDM (1,97°) было значительно ниже, чем между осью ручной маркировки и VDM (3,8°), что доказывает лучшую эффективность маркировки с использованием мобильного приложения. Оба способа ручной маркировки показали бóльшую погрешность по часовой стрелке, чем против часовой стрелки, по сравнению с VDM (табл.), хотя это не было признано клинически значимым. Только 2% осей, отмеченных с помощью изолированной ручной маркировки, соответствовали VDM, в то время как при использовании маркировки с помощью мобильного приложения этот показатель составил 20%. В случаях применения обоих способов более 75% глаз показали одинаковое отклонение от VDM (по часовой стрелке или против часовой стрелки), что указывает на то, что, хотя средняя ошибка оси, отмеченной с помощью приложения, ниже, чем по оси ручной маркировки, в большинстве случаев отклонение от VDM остается прежним.

Поскольку для торических ИОЛ отклонение от намеченной оси на 3° соответствует потере торичности на 10%, неточность маркировки >3° означает существенную ошибку. Следовательно, если VDM считается эталоном, то, согласно нашему исследованию, выполнение ручной маркировки само по себе потенциально может привести к значительным послеоперационным аномалиям рефракции, хотя это не оценивалось в нашем исследовании. Однако, учитывая изложенные результаты, мы можем сделать вывод о том, что использование мобильных приложений наряду с ручной маркировкой может снизить риск потенциальных ошибок рефракции после операции.

Используя графики ICC и Бланда — Альтмана, мы смогли исследовать взаимосвязь между осью, отмеченной с помощью мобильного приложения, и осью VERION. Результаты продемонстрировали сильную корреляцию между ними (0,85), что подтверждает эффективность использования мобильных приложений для повышения точности маркировки.

Одним из недостатков данного исследования может выступать предположение о том, что система управления изображениями VERION является золотым стандартом для точного выравнивания торических ИОЛ. Точность осей, отмеченных обоими способами, оценивалась именно в сравнении с осью VERION. Несмотря на то, что было доказано преимущество VERION перед ручными методами маркировки, нельзя исключать фактор возникновения технических ошибок, которые могут снизить его точность.

В исследовании A. Pallas с соавт. [11] проверялась точность приложения toriCAM для iPhone. Единственное отличие заключалось в том, что в указанной работе [11] в качестве эталона использовались штангенциркули Залдивара на топографе iTrace (Tracey Technologies, Хьюстон, Техас), тогда как в настоящем исследовании за эталон принималась система VERION. Средняя абсолютная погрешность ручной маркировки составляла 3,18±2,22°, в то время как с toriCAM она была снижена до 1,28±0,41°, что подтверждает эффективность использования мобильных технологий для повышения точности маркировки оси роговицы. По нашему опыту, приложения iToric Patwardhan и toriCAM работают одинаково хорошо, но первое намного проще в использовании.

J. Teichman с соавт. [12] также продемонстрировали эффективность использования мобильных технологий для измерения оси торической ИОЛ, хотя в этом исследовании было использовано компьютерное программное обеспечение для измерения оси, а смартфон использовался только в качестве камеры.

Заключение. Эффективность ручной маркировки с помощью мобильного приложения значительно превышает эффективность изолированной ручной маркировки, при этом эталонным вариантом маркировки оси роговицы при имплантации ИОЛ признается цифровая система VERION.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

References (Литература)

1. Prasher P, Sandhu JS. Prevalence of corneal astigmatism before cataract surgery in Indian population. Int Ophthalmol 2017; 37 (3): 683–9. DOI: 10.1007/s10792-016-0327-z.
2. Yuan X, Song H, Peng G, et al. Prevalence of corneal astigmatism in patients before cataract surgery in Northern China. J Ophthalmol 2014; 2014: 536412. DOI: 10.1155/2014/536412.
3. Behndig A, Montan P, Stenevi U, et al. Aiming for emmetropia after cataract surgery: Swedish National Cataract Register study, J Cataract Refract Surg 2012; 38 (7): 1181–6. DOI: 10.1016/j. jcrs. 2012.02.035.
4. Sorkin N, Rosenblatt A, Barequet I, et al. Predictability of biometry in patients undergoing cataract surgery. Optom Vis Sci 2016; 93 (12): 1545–51. DOI:10.1097/OPX. 0000000000000990.
5. Visser N, Berendschot TT, Bauer NJ, et al. Accuracy of toric intraocular lens implantation in cataract and refractive surgery. J Cataract Refract Surg 2011; (37): 1394–402.
6. Farooqui JH, Sharma M, Koul A, et al. Evaluation of a new electronic pre-operative reference marker for toric IOL implantation by two different methods of analysis: Adobe photoshop versus iTrace. Adv Ophthalmol Vis Syst 2015; (2): 57.
7. Ma JJK, Tseng SS. Simple method for accurate alignment in toric phakic and aphakic intraocular lens implantation. J Cataract Refract Surg 2008; (34): 1631–6.
8. Carey PJ, Leccisotti A, McGilligan VE, et al. Assessment of toric intraocular lens alignment by a refractive power/corneal analyzer system and slitlamp observation. J Cataract Refract Surg 2010; (36): 222–9.
9. Iusef IuN, Iusef SN, Ivanov MN, et al. Modern methods of astigmatism correction in cataract surger. Vestn Oftalmol 2014; 130 (1): 91–5. PMID: 24684073.
10. Webers V, Bauer N, Visser N, et al. Image-guided system versus manual marking for toric intraocular lens alignment in cataract surgery. J Cataract Refract Surg 2017; (43); 781–8.
11. Pallas A, Yeo TK, Trevenen M, et al. Evaluation of the accuracy of two marking methods and the novel toriCAM application for toric intraocular lens alignment. J Cataract Refract Surg 2018; (34): 150–5.
12. Teichman J, Baig K, Ahmed I. Simple technique to measure toric intraocular lens alignment and stability using a smartphone. J Cataract Refract Surg 2014; (40): 1949–52.

УДК 617.713–022:616.523–07 Клинический случай

ГЕРПЕТИЧЕСКИЙ КЕРАТИТ ЗАТЯЖНОГО ТЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТА С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Э. А. Латыпова *— ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ» Минздрава России, доцент кафедры офтальмологии с курсом ИДПО, доцент, кандидат медицинских наук;* ***А. Ш. Загидуллина*** *— ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ» Минздрава России, доцент кафедры офтальмологии с курсом ИДПО, доцент, кандидат медицинских наук;* ***Т. Р. Мухамадеев*** *— ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ» Минздрава России, заведующий кафедрой офтальмологии с курсом ИДПО, доктор медицинских наук.*

PROTRACTED HERPETIC KERATITIS IN A PATIENT WITH CORONAVIRUS INFECTION (CLINICAL CASE)

E. A. Latypova *— Bashkir State Medical University, Associate Professor at the Ophthalmology Department with the Extended Education Institution course, Associate Professor, PhD;* ***A. Sh. Zagidullina*** *— Bashkir State Medical University, Associate Professor at the Ophthalmology Department with the Extended Education Institution course, Associate Professor, PhD;* ***T. R. Mukhamadeev*** *— Bashkir State Medical University, Head of the Ophthalmology Department with the Extended Education Institution course, DSc.*

Дата поступления — 26.04.2021 г. Дата принятия в печать — 24.11.2021 г.

Латыпова Э. А., Загидуллина А. Ш., Мухамадеев Т. Р. **Герпетический кератит затяжного течения у пациента с коронавирусной инфекцией (клинический случай). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (4): 701–704.**

Цель: на клиническом примере проанализировать особенности течения герпетического кератита у пациента с коронавирусной инфекцией. Представленный случай демонстрирует активацию герпесвирусной инфекции организма под воздействием острой коронавирусной инфекции с поражением роговицы с развитием впервые в жизни у пациента древовидного кератита. Герпетический кератит в начальной стадии заболевания на фоне антиковидного лечения, включающего гормоны, протекал подостро и после завершения курса терапии резко обострился. Клинически герпетический кератит осложнился отеком и инфильтрацией древовидного очага роговицы, появлением наряду со старым очагом новых инфильтратов с изъязвлением поверхности, васкуляризацией роговицы, распространением инфекции в глубокие слои роговицы с вовлечением в воспалительный процесс переднего отрезка сосудистой оболочки, ухудшением зрения до 0,02–0,01, затяжным течением. Коррекцией терапии противогерпесвирусными препаратами (ацикловир системно и местно) удалось купировать воспалительный процесс в глазу. Кератит разрешился формированием облаковидного помутнения в центральной зоне роговицы. Достигнуто улучшение зрения до 0,5. Данное клиническое наблюдение указывает на необходимость проведения специфической терапии осложнений коронавирусной инфекции наряду со стандартным антиковидным лечением.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, герпесвирус, древовидный кератит, герпетический кератоувеит.

Latypova EA, Zagidullina ASh, Mukhamadeev TR. **Protracted herpetic keratitis in a patient with coronavirus infection (clinical case). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (4): 701–704.**

Purpose: a clinical case study to analyze features of herpetic keratitis course in a patient with coronavirus infection. The presented case demonstrates the herpesvirus infection activation of the body influenced by acute coronavirus infection with damage to the cornea. It resulted in the dendritic keratitis developed for the first time in a patient's life. In the initial stage of the disease, herpetic keratitis proceeded subacutely in the course of the antiviral COVID-19 treatment, including hormones, and severely intensified after the completion of the therapy course. Clinically, herpetic keratitis was complicated by edema and infiltration of the dendritic cornea focus. New ulcerated infiltrates emerged along with the previous focal area. The cornea became vascularized, and the infection spread into its deep layers, with the anterior segment of the choroid involved in the inflammatory process. The patient's vision deteriorated to 0.02–0.01, with a protracted course of the disease. It was managed to arrest the inflammatory process in the eye with the antiherpesvirus therapy (Aciclovir orally and topically). The keratitis ended in the formation of cloudy opacities in the central cornea. The patient's vision improved to 0.5. This clinical observation indicates the need for a specific therapy for coronavirus infection complications and standard COVID-19 treatment.

Key words: coronavirus infection, herpesvirus, dendritic keratitis, herpetic keratouveitis.

Введение. Новая коронавирусная инфекция более года свирепствует по всей планете, поражая и унося жизни миллионов людей. Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 г. объявила пандемию новой коронавирусной инфекции и определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, — COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). Тогда же Международный комитет по таксономии вирусов присвоил официальное название возбудителю инфекции — SARS-CoV-2 [1]. В настоящее время, по данным Университета Дж. Хопкинса (г. Балтимор, США), в мире число выявленных заражений коронавирусом с начала пандемии превысило 130 млн, число скончавшихся — более 2,8 млн человек, выздоровели более 105 млн человек [2]. В России общее количество зараженных COVID-19 достигло более 4,5 млн случаев, число смертей увеличилось до 99,6 тыс. (уровень летальности — 2,18%). Полностью выздоровели и выписались из больниц более 4 млн пациентов [3]. Эти статистические данные ежедневно увеличиваются.

С каждым месяцем пандемии врачи всех областей медицины сталкиваются с последствиями, осложнениями, возникающими на фоне коронавирусной инфекции или после перенесенного COVID-19, включая и глазные симптомы и синдромы. Самой частой офтальмологической проблемой в симптомокомплексе коронавирусной инфекции являются конъюнктивиты и блефароконъюнктивиты [4]. Воспаление конъюнктивы преимущественно развивается в острой стадии заболевания. Клинические проявления при конъюнктивите на фоне COVID-19 неспецифичны и купируются самостоятельно на фоне проводимой общей и местной противовирусной терапии. Врачи также определили, что SARS-CoV-2 поражает эндотелиальный слой кровеносных сосудов, становясь причиной нарушения микроциркуляции крови в органах с последующим на-

Ответственный автор — Латыпова Эльмира Анваровна
Тел.: +7 (987) 0153797
E-mail: latipovaelm@yandex.ru

рушением их работы. В офтальмологии данные изменения проявляются тромбозами артерий и вен сетчатки с развитием в дальнейшем посттромботической ретинопатии [5]. В то же время описание офтальмологических осложнений коронавирусной инфекции с поражением роговицы в зарубежной литературе встречается нечасто [6].

Цель — на клиническом примере проанализировать особенности течения герпетического кератита у пациента с коронавирусной инфекцией.

Описание клинического случая. Мужчина Ю., 64 года, пенсионер, 11.12.2020 направлен офтальмологом одной из поликлиник г. Уфы на консультацию на кафедру офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (БГМУ) с жалобами на покраснение, светобоязнь, слезотечение, чувство инородного тела под верхним веком, снижение зрения в правом глазу. От пациента получено информированное согласие на публикацию данных из медицинской документации.

Из анамнеза: заболел остро, 12.11.2020 резко появились слабость, ломота во всем теле, сухой кашель, чувство заложенности в груди, одышка при незначительной нагрузке, повышение температуры до 38 °С. Обратился в поликлинику по месту жительства, принимал Нобазит, цефтриаксон. Состояние оставалось без динамики, нарастала одышка. 17.11.2020 на компьютерной томограмме органов грудной клетки выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония вирусной этиологии (объем поражения легких — 48 %). В мазках из зева и носа методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени обнаружена РНК коронавируса (SARS-CoV-2). По линии скорой медицинской помощи пациент был госпитализирован в инфекционный госпиталь клиники БГМУ, где с 17.11.2020 по 30.11.2020 с диагнозом «Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония» проходил лечение согласно временным методическим рекомендациям Минздрава России [1]: внутривенно — раствор левофлоксацина 500 мг 2 раза в сутки (р./сут.) капельно, дексаметазон 4 мг на физиологическом растворе 100 мл, раствор цефоперазона/сульбактам (комплекс антибиотиков) в соотношении 1:1 по 2 г капельно, Ацилок/Зантак (гастропротектор) 50 мг струйно, подкожно — олокизумаб (артлегия, моноклональное антитело) 160 мг, эноксапарин натрия (антикоагулянт) 0,4 мл под кожу живота; таблетки фавипиравира по 1600 мг 2 р./сут. в 1-й день, далее 600 мг 2 р./сут. со 2-го по 10-й дни, гидроксихлорохина 400 мг 2 р./сут., затем 200 мг 2 р./сут., преднизолона 5 мг по схеме, парацетамола 500 мг при повышении температуры тела более 38 °С, Верошпирона 25 мг 1 р./сут., омепразола 20 мг р./сут., панкреатина 25 Д по 2 драже 3 р./сут.; оксигенотерапия, прон-позиция и др.

На 5-й день курса лечения в стационаре покраснел, зачесался правый глаз. Было рекомендовано капать Офтальмоферон 4 р./день, после чего и на фоне общей терапии глаз успокоился. После выписки из стационара пациент наряду с приемом препаратов системно (метилпреднизолон 4 мг в таблетках по схеме, антикоагулянты, гепато- и гастропротекторы, витамины *A*, *C*, *E*, *D* и др.) лечился амбулаторно у офтальмолога по месту жительства с диагнозом «Герпетический древовидный кератит» правого глаза инстилляциями капель: Офтальмоферон 6 р./день, Сигницеф и Тауфон по 4 р./день, аппликацией Корнерегеля 3 р./день с кратковременным положительным эффектом. В анамнезе *Herpes labialis* с детства с нечастыми обострениями. Ранее жалоб со стороны органа зрения не предъявлял, зрение на оба глаза было 1,0, по профессии летчик.

Объективно общее состояние удовлетворительное. Острота зрения правого глаза 0,2, левого — 1,0. Правый глаз при биомикроскопии — умеренная перикорнеальная инъекция, в верхней трети роговицы определяется обширное диффузное помутнение с нечеткими краями и обильной васкуляризацией, в оптической зоне древовидной формы инфильтрат серого цвета со стушеванными краями, флуоресцеином натрия не окрашивается (рис. 1), чувствительность роговицы снижена. Глубжележащие отделы без особенностей. Левый глаз — здоров. Рекомендовано продолжить назначенное ранее офтальмологом местное лечение. При осмотре в динамике в течение 1,5 мес. кератит регрессировал. Однако 22.01.2021, после завершения курса гормонотерапии метилпреднизолоном, пациент снова обратился с ухудшением состояния правого глаза, возобновились жалобы на покраснение, слезотечение, светобоязнь, боль в глазу, ухудшение зрения. При осмотре правый глаз раздражен, пальпаторно умеренная цилиарная болезненность, что свидетельствовало о вовлечении в воспалительный процесс переднего отдела сосудистой оболочки, смешанная инъекция сосудов глазного яблока с переходом сосудов на зону инфильтрата роговицы в ее верхней трети. В ее оптической зоне старый очаг древовидной формы стал рыхлым, наряду со старым очагом появились в параоптической зоне новые инфильтраты с изъязвлением эпителия с ландкартообразными очертаниями, окрашиваются флуоресцеином натрия, диффузный отек роговицы вокруг воспалительного очага (рис. 2). Передняя камера средней глубины, влага прозрачная, с клеточной реакцией +1 (признаки иридоциклита). Реакция зрачка на свет вялая, равномерный медикаментозный мидриаз. Рефлекс глазного дна розовый. Глубжележащие отделы правого глаза через помутневшую роговицу офтальмоскопировать не удалось. Зрение ухудшилось до 0,02–0,01 не корр. В связи с обострением герпетического кератита с признаками переднего увеита было назначено системное лечение в условиях стационара по месту жительства: таблетки валацикловира (Валтрекс) по 500 мг 2 р./день курсом 10 дней, внутривенно — 40 %-й глюкозы 20 мл с 5 %-й аскорбиновой кислотой 4 мл, через день — 10 %-й кальция хлорид 10 мл; внутримышечно витамин B_2 1 мл, местно в правый глаз дополнительно назначены 0,5 %-го левофлоксацина (Офтаквикс) 5–6 р./день, 3 %-я мазь ацикловира 3–4 р./день, Мидримакс 3 р./день, после закапывания последнего боль в глазу уменьшалась. При осмотре в динамике (05.02.2021 и 11.02.2021) на фоне проводимой терапии была отмечена положительная динамика: острота зрения в правом глазу несколько улучшилось, составив 0,08 не корр. Уменьшилась смешанная инъекция, инфильтраты роговицы начали регрессировать, язвенная поверхность их заэпителизировалась (рис. 3). Через семь дней (18.02.2021) зрение улучшилось до 0,2 не корр. Учитывая затяжное течение воспалительного процесса в глазу (3 мес. от начала заболевания), интенсивное помутнение роговицы с обильной васкуляризацией, полную эпителизацию язвенных дефектов в пораженной зоне роговицы к местному лечению (Офтальмоферон, Корнерегель) были добавлены 4 %-й Тауфон 4 р./день курсом

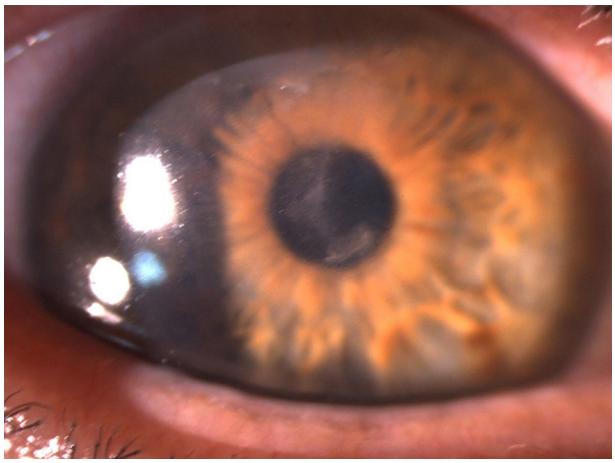


Рис. 1. Биомикроскопия OD спустя 1 мес. от начала заболевания. Герпетический кератит, подострое течение на фоне коронавирусной инфекции и антиковидной терапии. Диффузные инфильтраты с васкуляризацией в верхней трети и без васкуляризации — в центральной зоне роговицы

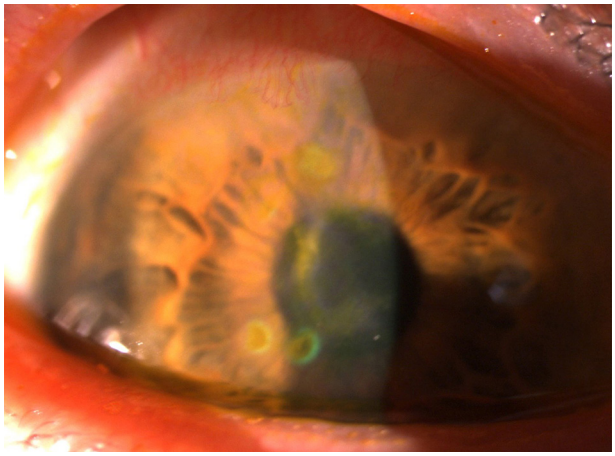


Рис. 2. Биомикроскопия OD после завершения курса антиковидной терапии (2 мес. от начала заболевания). Обострение герпетического кератита. Множественные инфильтраты с изъязвлением поверхности в центральной зоне роговицы, окрашиваются флуоресцеином натрия. Новообразованные сосуды в верхней трети роговицы расширены, полнокровные

1 мес., 0,1%-й дексаметазон 3–2 р./день две недели для снятия остаточных воспалительных явлений, подавления васкуляризации роговицы и предотвращения грубого рубцевания роговицы. При повторной явке через семь дней (25.02.2021) состояние глаза значительно улучшилось: уменьшилась перикорнеальная инъекция, новообразованные сосуды в верхней трети роговицы регрессировали до уровня лимба, отек роговицы спал, обширные инфильтраты роговицы в верхнем секторе и в центральной зоне уменьшились в размерах, стали менее интенсивными, не окрашивались флуоресцеином натрия. В оптическом срезе роговицы и внутри глаза визуализировались признаки иридоциклита: отечность эндотелия роговицы с пылевидными преципитатами на нем, распыление пигментной каймы зрачка с отложением пигмента на передней капсуле хрусталика, плавающие помутнения в стекловидном теле. Глазное дно офтальмоскопировалось за флером, диск зрительного нерва бледно-розовый, с четкими краями, вены умеренно расширены, полнокровные, ход и калибр артерий не изменены. Зрение восстановилось до 0,5 не корр.

Клинические анализы крови и мочи за период болезни оставались без изменений.

Антитела в крови к SARS-CoV-2 IgG — 14,9, обнаружены спустя 3 мес. после манифестации заболевания (от 18.02.2021).

Обнаружены антитела к вирусу простого герпеса IgG — 39,7 и IgM — 1,6 (от 24.02.2021). Лабораторное обследование мазка конъюнктивы методом полимеразной цепной реакции выявило продукцию вируса простого герпеса.

При повторной явке на контроль 18.03.2021 (спустя 4 мес. от начала кератита) состояние глаза стабилизировалось (рис. 4): инъекция бульбарной конъюнктивы значительно уменьшилась, чувствительность роговицы полностью восстановилась, новообразованные сосуды роговицы узкие, значительно регрессировали, кератит разрешился с формированием обширного облаковидного помутнения роговицы, со значительным снижением исходного зрения (0,5 не корр.). В дальнейшем рекомендовано пациенту динамическое наблюдение офтальмолога до получения стойкого положительного результата, с целью профилактики рецидивов кератита.

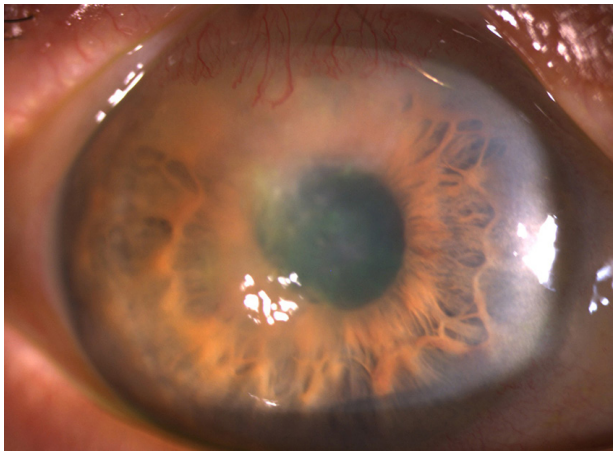


Рис. 3. Биомикроскопия OD спустя 2,5 мес. от начала заболевания. Эпителизация язвенных дефектов роговицы на фоне противогерпесвирусной терапии

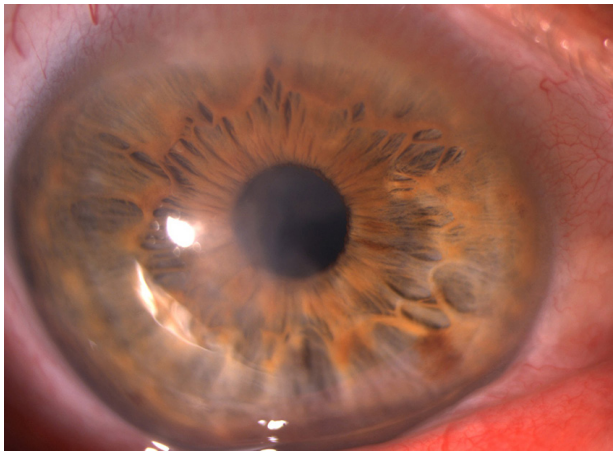


Рис. 4. Биомикроскопия OD спустя 4 мес. от начала заболевания. Исход кератита с формированием обширного облаковидного помутнения роговицы. Регресс новообразованных сосудов в верхней трети роговицы

Обсуждение. В данном клиническом случае коронавирусная инфекция в острой фазе осложнилась поражением роговицы герпесвирусной инфекцией с развитием впервые в жизни у пациента герпетического древовидного кератита. Пациент, как и большинство населения, является носителем вируса простого герпеса, переболев в детстве *Herpes labialis*. Известно, что герпесвирус, попав в организм, навсегда остается в клетках тройничного нерва, перемещаясь к тканям лица и глаза. Между вирусом и клетками хозяина формируется биологическое равновесие, нарушение которого приводит к активации вируса [7, 8]. В свою очередь, патоген COVID-19, проникая в клетки хозяина, разрушает его иммунную систему, открывая путь другим вредоносным инфекциям, дремлющим в организме, что наблюдалось в нашем случае. Коронавирусная инфекция с длительной лихорадкой привела к нарушению иммунной защиты организма, что способствовало активации вируса простого герпеса с клиническими проявлениями в глазу [9]. Специфических для коронавирусной инфекции признаков кератита не было выявлено. В то же время герпетическому кератиту при коронавирусной инфекции было характерно длительное затяжное течение с рецидивами, васкуляризацией, обширным и более глубоким поражением слоев роговицы, вовлечением в воспалительный процесс передних отделов сосудистого тракта, прогрессирующее ухудшение зрения (0,01), несмотря на проводимую терапию.

Затяжное течение кератита, кроме коронавирусной инфекции, было обусловлено, в том числе, гормонотерапией, назначенной в начальной стадии основного заболевания. Известно, что стероиды способствуют переходу инфекции в хроническое состояние, увеличивают риск перфорации роговицы за счет уменьшения активности фибробластов и скорости процессов регенерации [10]. Назначив специфическую противогерпесвирусную (препараты ацикловира системно и местно), а также противовоспалительную, репаративную терапию, удалось купировать инфекционный процесс в глазу, язвенный дефект роговицы полностью заэпителизировался, на его месте в центральной зоне сформировалось интенсивное облаковидное помутнение. Удалось восстановить остроту зрения до 0,5.

Заключение. Таким образом, в данном клиническом случае новая коронавирусная инфекция в острой фазе способствовала обострению герпесвирусной инфекции у пациента с клиническими проявлениями в глазу. Специфических для коронавирусной инфекции признаков кератита не выявлено. Кератит при коронавирусной инфекции характеризовался длительным (более 4 мес.) затяжным течением с рецидивами, протекал в тяжелой клинической форме с переходом древовидного кератита в глубокий метагерпетический с изъязвлением и васкуляризацией поверхности роговицы, с признаками переднего увеита, снижением зрения до 0,01. Для герпесвирусной инфекции потребовалась отдельная специфическая терапия наряду с лечением COVID-19. Процесс завершился формированием обширного облаковидного помутнения в центральной зоне с улучшением зрения до 0,5.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 8 (3 Sept 2020). Moscow, 2020; 226 p. URL: https://static.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/877/original/COVID19_recomend_v4. pdf (2 Apr 2021). Russian (Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 8 (03.09.2020). М., 2020; 226 с.). URL: https://static.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/877/original/COVID19_recomend_v4. pdf (дата обращения: 02.04.2021)).

2. COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. URL: https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19/actions (2 Apr 2021).

3. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. About confirmed cases of new coronavirus infection COVID-19 in Russia. URL: https://www/rospotrebnadsor.ru\about\info\news\news (2 Apr 2021). Russian (Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: О подтвержденных случаях новой коронавирусной инфекции COVID-19 в России. URL: https://www/rospotrebnadsor.ru\about\info\news\news (дата обращения: 02.04.2021)).

4. Latalska M, Mackiewicz J. The implication of ocular manifestation of COVID-19 for medical staff and patients — systematic review. Ann Agric Environ Med 2020; 27 (2): 165–70. DOI: 10.26444/aaem/122790.

5. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nat Med 2020; 26 (7): 1017–32. DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3.

6. Siedlecki J, Brantl V, Schworm B, et al. Priglinger S. COVID-19: Ophthalmological Aspects of the SARS-CoV 2 Global Pandemic. Klin Monbl Augenheilkd 2020; 237 (5): 675–80. DOI: 10.1055/a-1164–9381.

7. Herpes simplex (HS) in adults. Clinical guidelines. Moscow, 2016; 55 p. URL: http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/06/Prostoj-gerpes-PG-u-vzroslyh.pdf (2 Apr 2021). Russian (Простой герпес (ПГ) у взрослых: клин. рекомендации. М., 2016; 55 с. URL: http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/06/Prostoj-gerpes-PG-u-vzroslyh.pdf (дата обращения: 02.04.2021)).

8. Chernakova GM, Maychuk DYu, Klescheva EA, et al. Recommendations for the management of patients with herpetic keratitis/protracted keratouveitis: from problems to solutions. Ophthalmology 2019; 16 (4): 537–45. Russian (Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Клещева Е.А. и др. Рекомендации по ведению пациентов с герпетическим кератитом/кератоувеитом затяжного течения: от проблем к решению. Офтальмология 2019; 16 (4): 537–45).

9. Herpes against coronavirus: is there a connection, can it be a symptom of infection, treatment method. URL: https://coronavirus-monitor.ru/posts/sovety/gerpes-byt-simptomom-koronavirusa (2 Apr 2021). Russian (Герпес против коронавируса: есть ли связь, может ли быть симптомом заражения, методы лечения. URL: https://coronavirus-monitor.ru/posts/sovety/gerpes-byt-simptomom-koronavirusa (дата обращения: 02.04.2021)).

10. Avetisov SE. Ophthalmology. National leadership/Ed. by SE Avetisov, EA Egorov, LK Moshetova, et al. Moscow: GEOTAR-Media, 2019; 752 p. URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970451250. html (5 Apr 2021). Russian (Аветисов С.Э. Офтальмология: нац. руководство/под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; 752 с. URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970451250. html (дата обращения: 05.04.2021)).

УДК 617.3:616.727.61:616.72 Клинический случай

ОПЫТ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ЗАПЯСТНО-ПЯСТНОГО СУСТАВА БОЛЬШОГО ПАЛЬЦА КИСТИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

М.В. Горякин *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, врач — травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения № 2, кандидат медицинских наук;* ***Т.Д. Максюшина*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, заведующая отделением лучевой диагностики, заслуженный врач Российской Федерации;* ***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.*

TOTAL ENDOPROSTHETIC REPLACEMENT OF THE THUMB CARPOMETACARPAL JOINT (CLINICAL CASE)

M.V. Goryakin *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Scientific Research Institute of the Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Traumatological and Orthopedic Department № 2, Traumatologist-Orthopedist, PhD;* ***T.D. Maksyushina*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Scientific Research Institute of the Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Head of the Radiology Unit, Honored Physician of the Russian Federation;* ***V.Yu. Ulyanov*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Deputy Director for Science and Innovations of the Scientific Research Institute of the Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Associate Professor, DSc.*

Дата поступления — 12.07.2021 г. Дата принятия в печать — 24.11.2021 г.

Горякин М.В., Максюшина Т.Д., Ульянов В.Ю. **Опыт тотального эндопротезирования запястно-пястного сустава большого пальца кисти (клинический случай). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (4): 705–708.**

В статье продемонстрирован клинический случай успешного хирургического лечения посттравматического остеоартроза запястно-пястного сустава большого пальца кисти методом его тотального эндопротезирования с использованием конструкции с парой трения «керамика — керамика». Данный клинический случай акцентирует внимание на необходимости принятия врачебного решения в пользу тотального эндопротезирования при лечении последствий перелома Беннета как реальной альтернативы трапециеэктомии, артродезированию и другим операциям.

Ключевые слова: запястно-пястный сустав большого пальца кисти, посттравматический артроз, тотальное эндопротезирование.

Goryakin MV, Maksyushina TD, Ulyanov VYu. Total endoprosthetic replacement of the thumb carpometacarpal joint (clinical case). **Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (4): 705–708.**

This research had the reporting of the successful surgical management of posttraumatic thumb carpometacarpal osteoarthrosis by means of total arthroplasty with a ceramic-ceramic implant as its objective. This case focuses on the relevance of medical decision-making in favour of total joint replacement for the management of Bennett fracture consequences as a viable alternative of trapeziectomy, arthrodesis, or other surgeries.

Keywords: thumb carpometacarpal joint, post-traumatic arthrosis, total endoprosthetic replacement.

Введение. Впервые переломы основания I пястной кости были описаны хирургами Беннетом и Роландо в конце XIX в. у боксеров, у которых во время борьбы происходило избыточное механическое воздействие, приводящее к отламыванию треугольной формы фрагмента от локтевого края основания I пястной кости и вывиху пястной кости в тыльно-лучевом направлении. В настоящее время эти переломы занимают значительное место в структуре травматизма и встречаются примерно в 5% от переломов всех костей кисти и в ⅓ случаев — среди переломов пястных костей, приводя к деформациям и контрактурам I луча кисти, формированию стойкого артрогенного болевого синдрома вследствие вторичного деформирующего артроза, функциональной недостаточности всей кисти из-за ограничения движений и слабости мышц тенара, невозможности противопоставления I пальца. Все это ведет к утрате трудоспособности за счет потери тонкой моторики, экономическим потерям, косметическим дефектам и моральным страданиям, влияя в конечном итоге на качество жизни. Учитывая высокую медико-социальную значимость последствий переломов основания I пястной кости и утраты функции кисти как «органа труда», а также

Ответственный автор — Горякин Максим Владимирович
Тел.: +7 (905) 3858322
E-mail: sarniito504@gmail.com

ограниченную эффективность консервативных методов лечения, предложены различные способы их хирургической реконструкции, которые демонстрируют неплохие результаты и обеспечивают возвращение пациентов к нормальной жизни при условии четкого соблюдения методик на всех этапах реабилитации. Сюда относятся трапецияэктомия с реконструкцией связок или без нее, считающаяся золотым стандартом, артродез, интерпозиция или артропластика Artelon [1–3].

Однако применение ни одного из этих способов не исключает формирование в последующем вторичного деформирующего артроза запястно-пястного сустава. Причиной тому может быть прогрессирование дегенеративно-дистрофического процесса вследствие различной силы физических нагрузок на эту область при повседневной деятельности, анатомические особенности, обусловленные сложной анатомической организацией и биомеханическими взаимодействиями связочных структур. Совокупность указанных причин приводит, при отсутствии должного хирургического лечения, к разрушению сустава в течение 7–10 лет и формированию тяжелой зигзагообразной деформации всего I луча кисти. На этой стадии в патологический процесс вовлекается и ладьевидно-трапециевидное сочленение, способствуя еще большему усилению функциональной недостаточности кисти вплоть до формирования щипкового захвата [4, 5].

Высокая частота развития прогрессирующего посттравматического артроза определяет необходимость развития технологий тотального эндопротезирования мелких суставов, преимущества которых состоят в сохранении длины луча, восстановлении силы и мобильности кисти, устранении стойкого болевого синдрома и деформаций. Прогресс в этом направлении только частично ограничивается маленькими размерами суставов, сложной кинематикой функции кисти и длительным периодом послеоперационного восстановления, а также короткими сроками выживаемости конструкции вследствие избыточного механического напряжения. Вследствие этого к протезам мелких суставов предъявляются повышенные требования к износостойкости трапециевидного компонента в шарнирно-шарнирных конструкциях, предупреждению истирания поверхности имплантатов и биосовместимости. Применение современных эндопротезов с парой трения «керамика — керамика» лишено этих отдельных относительных недостатков, кроме того, они обладают лучшими показателями долговременной выживаемости и показывают хорошие исходы хирургического лечения с короткими сроками реабилитации [6, 7].

В настоящее время некоторые практикующие специалисты по эндопротезированию мелких суставов кисти относятся с некоторой долей скепсиса к этому вопросу, ссылаясь на ограниченные возможности выполнения последующих ревизионных вмешательств, поэтому целью нашей работы явилась демонстрация клинического случая успешного хирургического лечения посттравматического артроза запястно-пястного сустава большого пальца кисти методом тотального эндопротезирования с использованием конструкции с парой трения «керамика — керамика».

Описание клинического случая. Пациентка К., 53 года, находилась на стационарном лечении в травматолого-ортопедическом отделении №2 НИИТОН СГМУ с 09.09.2020 по 15.09.2020 с диагнозом «Посттравматический артроз запястно-пястного сустава большого пальца левой кисти». При описании клинического случая, учитывая право пациентов на защиту информации личного характера, получено информированное добровольное согласие на публикацию данных из истории болезни.

При поступлении пациентку беспокоила боль в области запястно-пястного сустава большого пальца левой кисти, усиливающаяся при движении, последние были резко ограничены, болезненны. Из анамнеза известно, что в 2018 г. она получила бытовую травму в результате падения с опорой на отведенный I палец левой кисти, результатом чего явился оскольчатый перелом основания I пястной кости. В амбулаторных условиях ей проводили консервативное лечение, гипсовую иммобилизации сроком на четыре недели, по завершении которой был выявлен неправильно сросшийся перелом основания I пястной кости, а также посттравматический артроз запястно-пястного сустава большого пальца левой кисти.

При осмотре левой кисти определялась деформация в области анатомической табакерки, гипотрофия мышц тенара, ограниченность и болезненность движений I пальца, значительно страдало противопоставление и отведение большого пальца (рис. 1).

При рентгенографии в двух стандартных проекциях (ЭЭД — 0,004 мЗв) выявлены признаки посттравматического деформирующего артроза запястно-пястного сустава большого пальца левой кисти IV стадии (по классификации R. G. Eaton, S. Z. Glickel [1987]) — деформация и утолщение основания I пястной кости, расширение суставной поверхности ее основания и неровность контура, а также инконгруэнтность последней с суставной поверхностью кости-трапеции, сужение суставной щели (рис. 2).

Учитывая ограничение и болезненность движений в пораженном суставе, нарушение функций левой кисти, не позволяющие осуществлять захват предметов с достаточной силой, было принято решение о выполнении реконструктивного хирургического вмешательства — тотального эндопротезирования запястно-пястного сустава большого пальца левой кисти.

А Б

Рис. 1. Демонстрация нарушений движений в кисти до хирургического вмешательства. I палец в положении максимальных: противопоставления (А) и отведения (Б)

А Б

Рис. 2. Рентгенограмма левой кисти до хирургического вмешательства: в прямой (А) и косой (Б) проекциях

А Б

Рис. 3. Рентгенограмма левой кисти после хирургического вмешательства: в прямой (А) и боковой (Б) проекциях

А Б В Г

Рис. 4. Демонстрация восстановления движений в кисти через 7 суток после хирургического вмешательства. I палец в положении максимальных: отведения (А, Б) и приведения (В, Г)

В условиях тотальной внутривенной анестезии в положении лежа на спине после обработки операционного поля в области запястно-пястного сустава большого пальца левой кисти между длинным и коротким разгибателями большого пальца был сделан разрез кожи длиной 3 см. Тупо выделены и отведены крючками Фарабефа сухожилия разгибателей кисти и лучевая артерия. Произведена артротомия, визуализированы суставные поверхности, которые были инконгруэнтны. Выполнена резекция пястной кости под углом и кости-трапеции. При помощи пробных компонентов произведена примерка. Вскрыт и обработан канал пястной кости под размер 57/12, сформировано ложе под дистальный компонент. Установлены проксимальный компонент 54–1257/12 и дистальный компонент 53–1249/06. Выполнены гемостаз, послойное ушивание раны, наложение асептической повязки.

В течение семи суток после хирургического вмешательства пациентке проводили комплексное лечение, направленное на заживление операционной раны, а также щадящую разработку движений в оперированном суставе. На контрольной рентгенограмме, выполненной через 5 дней после операции в двух стандартных проекциях (ЭЭД — 0,004 мЗв), положение компонентов эндопротеза анатомически правильное, стабильное (рис. 3). Отека и деформаций в зоне оперативного доступа не было, имелись только незначительные болезненность и ограничение движений в запястно-пястном суставе большого пальца левой кисти (рис. 4).

Пациентка была выписана на амбулаторное лечение под наблюдение врача — травматолога-ортопеда с рекомендацией явиться на контрольный осмотр через 6 месяцев.

При контрольном осмотре отека и деформации кисти не было, движения в протезированном суставе безболезненные, объем их приближался к значениям нормы (отведение/приведение 60°/0°/0°). Пациент-

А Б

Рис. 5. Демонстрация восстановления движений в кисти через 6 месяцев после хирургического вмешательства: отведение I пальца (А) и его противопоставление (Б)

ка без усилий выполняла противопоставление I пальца левой кисти (рис. 5).

Обсуждение. Запястно-пястный сустав большого пальца играет важную роль в функции кисти из-за возможности его противопоставления, что делает этот палец уникальным «орудием» среди других представителей животного мира и определяет возможность осуществления человеком трудовой деятельности. Именно поэтому главной задачей хирургического лечения посттравматического артроза запястно-пястного сустава большого пальца должно являться сохранение функции кисти как «органа труда» [8].

При обсуждении плана оперативного вмешательства данной пациентки нами рассматривались разные виды операций, однако реальный выбор стоял между артродезированием и тотальным эндопротезированием запястно-пястного сустава большого пальца кисти. Артродезирование в положении 45° отведения и противопоставление с небольшой пронацией луча, хотя и позволяет осуществлять основные виды захвата, полностью исключив движения в суставе, но ведет к потере важнейшей функции I пальца, а передача чрезмерной нагрузки при блокированном суставе способствует прогрессированию артроза смежных суставов [9, 10].

Вследствие чего, несмотря на низкий процент послеоперационных осложнений артродезирования и учитывая очевидные его недостатки, нами был сделан выбор в пользу тотального эндопротезирования запястно-пястного сустава большого пальца кисти с использованием эндопротеза с парой трения «керамика — керамика», которая имеет повышенную износостойкость, что дает надежду на хорошие долгосрочные результаты, так же как и в исследовании, проведенном J. Jurca, M. Nemeic, V. Havlas [11].

Заключение. Выполнение тотального эндопротезирования запястно-пястного сустава большого пальца кисти является методом выбора у пациентов с вторичными деформирующими артрозами этой локализации, в том числе в случаях хирургического лечения последствий неправильно сросшихся переломов основания I пястной кости. Показаниями к этому виду хирургического лечения у пациентов с описываемой патологией должны рассматриваться деформации I луча кисти и выраженный болевой синдром в тех случаях, когда функция сустава необратимо нарушена. Основным результатом тотального эндопротезирования запястно-пястного сустава большого пальца кисти должно являться восстановление безболезненных движений до объема, позволяющего выполнять захват предметов с достаточной силой.

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. Gay AM, Cerlier A, Iniesta A, et al. Surgery for trapeziometacarpal osteoarthritis. Hand Surg Rehabil 2016; 35 (4): 238–49. DOI: 10/1016/j.hansur.2016.06.002.

2. Mikhalkevich DI, Mirilenko AP. Statistical analysis of treatments for osteoarthritis of the first carpometacarpal joint. Voennaya Meditsina 2019; (1): 48–53. Russian (Михалкевич Д.И., Мириленко А.П. Статистический анализ методов хирургического лечения артроза первого запястно-пястного сустава кисти. Военная медицина 2019; (1): 48–53).

3. Rodomanova LA, Orlova IV. Surgical treatment of trapeziometacarpal osteoarthritis (review). Traumatology and Orthopedics of Russia 2018; 24 (3): 135–44. Russian (Родоманова Л.А., Орлова И.В. Хирургическое лечение остеоартроза седловидного сустава (обзор литературы). Травматология и ортопедия России 2018; 24 (3): 135–144). DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-3-135-144.

4. Pritchett JW, Habryl LS. A promising thumb basal joint hemiarthroplasty for treatment of trapeziometacarpal osteoarthritis. Clin Orthop Relat Res 2012; 470 (10): 2756–63. DOI: 10.1007/s11999-012-2367-7.

5. Vitale MA, Taylor F, Ross M, et al. Trapezium prosthetic arthroplasty (silicone, artelon, metal and pyrocarbon). Hand Clinic 2013; 29 (1): 37–55. DOI: 10/1016/j. hcl. 2012.08.020.

6. Hansen TB. Joint replacement for trapeziometacarpal osteoarthritis: implants and outcomes. J Hand Surg Eur 2021; 46 (2): 115–9. DOI: 10.1177/1753193420917582.

7. Gomes-Garrido D. Five year long term result of total joint arthroplasties in the treatment of trapeziometacarpal osteoarthritis. Acta Biomed 2019; 90 (4): 451–6. DOI: 10/23750/abm.v90i4.8131.

8. Decot B, Manon J, Lambeaux G, et al. Trapeziometacarpal total joint replacement as an alternative to trapeziectomy depends on trapezium height: Retrospective study of 67 patients. Hand Surgery and Rehabilitation 2020; 39 (2): 113–9. DOI: 10/1016/j. hansur.2019.11012.

9. Malhotra R, Garg B. Ceramic trapezio-metacarpal arthroplasty: Probably half is better than full. J Clin Orthop Trauma 2016; 7 (1): 88–91. DOI: 10.1016/j.cot.2016/06/004.

10. Polkin AG, Valetova SV. Experience of replacements and revisions of hand and finger joints. Challenges and alternative solutions. In: VI All-Russia Congress of the Hand Surgeon Society: Congress Papers. Nizhniy Novgorod, 2016; p. 91–2. Russian (Полькин А.Г., Валетова С.В. Опыт протезирования и реэндопротезирования суставов кисти и пальцев. Проблемы и варианты возможного решения. В кн.: VI Всероссийский съезд общества кистевых хирургов: материалы съезда. Нижний Новгород, 2016; с. 91–2).

11. Jurca J, Nemeic M, Havlas V. Surgical treatment for advanced rhizartrosis. Comparison of results of the Burton-Pellegrini technique and trapeziometacarpal joint arthroplasty. Acta Chir Orthop Traumatol Cech 2016; 83 (1): 27–31.

ХИРУРГИЯ

УДК 616.5–001.1:616–089 Оригинальная статья

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БИОПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА В МЕСТНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОГРАНИЧНЫХ ОЖОГОВ

П. А. Грибань *— ФГБУЗ «Дальневосточный окружной медицинский центр» ФМБА России, врач-хирург ожогового отделения, кандидат медицинских наук;* ***И. М. Афанасов*** *— ФГБОУ ВО МГУ им. М. В. Ломоносова, ведущий научный сотрудник химического факультета, кандидат химических наук;* ***В. В. Усов*** *— ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Школа биомедицины, заведующий кафедрой клинической и экспериментальной хирургии, профессор, доктор медицинских наук;* ***О. Е. Могурян*** *— ФГБУЗ «Дальневосточный окружной медицинский центр» ФМБА России, врач-хирург ожогового отделения;* ***С. А. Сотниченко*** *— ФГБУЗ «Дальневосточный окружной медицинский центр» ФМБА России, руководитель, доктор медицинских наук;* ***Ю. Н. Филатов*** *— ФГБОУ ВО «МИРЭА — Российский технологический университет», ведущий научный сотрудник кафедры химии и технологии переработки эластомеров им. Ф. Ф. Кошелева), профессор, доктор химических наук;* ***А. В. Каракулев*** *— ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края, врач — травматолог-ортопед ожогового отделения; ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, аспирант кафедры хирургии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки;* ***Ю. А. Богданова*** *— ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, доцент кафедры общей и клинической патофизиологии, кандидат медицинских наук;* ***А. Г. Шкуратов*** *— ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Школа биомедицины, доцент кафедры клинической и экспериментальной хирургии, кандидат медицинских наук;* ***С. Б. Богданов*** *— ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, заведующий ожоговым отделением; ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, доцент кафедры хирургии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, доктор медицинских наук.*

THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF BIOPLASTIC MATERIALS BASED ON CHITOSAN IN THE LOCAL TREATMENT OF DERMAL BURNS

P. A. Griban *— Far Eastern Regional Medical Center of FMBA of Russia, Surgeon of the Burn Department, PhD;* ***I. M. Afanasov*** *— Moscow State University n. a. M. V. Lomonosov, Leading Researcher of Faculty of Chemistry, PhD;* ***V. V. Usov*** *— Far Eastern Federal University, School of Biomedicine, Professor, Head at the Department of Clinical and Experimental Surgery, School of Biomedicine, FEFU, DSc;* ***O. E. Moguryan*** *— Far Eastern Regional Medical Center of FMBA of Russia, Surgeon of the Burn Department;* ***S. A. Sotnichenko*** *— Head of the Far Eastern Regional Medical Center of FMBA of Russia, DSc;* ***Yu. N. Filatov*** *— MIREA — Russian Technological University, Professor, Leading Researcher of Chair of Chemistry and Technology of Elastomer processing n. a. F. F. Koshelev, DSc;* ***A. V. Karakulev*** *— Research Institute — Regional Clinical Hospital № 1 n. a. Professor S. V. Ochapovsky at the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Traumatologist-Orthopedist of the Burn Department; Kuban State Medical University, Postgraduate Student of the Department of Surgery № 1 at the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining;* ***Y. A. Bogdanova*** *— Kuban State Medical University, Associate Professor of the Department General and Clinical Pathophysiology, PhD;* ***A. G. Shkuratov*** *— Far Eastern Federal University, School of Biomedicine, Associate Professor, Department of Clinical and Experimental Surgery, School of Biomedicine FEFU, PhD;* ***S. B. Bogdanov*** *— Research Institute — Regional Clinical Hospital № 1 n. a. Professor S. V. Ochapovsky of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Head of the Burn Department; Kuban State Medical University, Associate Professor at the Department of Surgery № 1 of the Faculty of Advanced Studies and Professional Retraining, DSc.*

Дата поступления — 18.01.2021 г. Дата принятия в печать — 24.11.2021 г.

Грибань П. А., Афанасов И. М., Усов В. В., Могурян О. Е., Сотниченко С. А., Филатов Ю. Н., Каракулев А. В., Богданова Ю. А., Шкуратов А. Г., Богданов С. Б. **Эффективность применения биопластических материалов на основе хитозана в местном лечении пограничных ожогов. Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (4): 709–714.**

Цель: оценить эффективность применения биопластических материалов на основе хитозана «ХитоПран» при лечении дермальных ожоговых ран в сравнении с атравматическими сетчатыми покрытиями. *Материал и методы.* В исследование включены 22 больных с пограничными термическими ожогами, которым на 2-е — 3-и сутки после травмы под общей анестезией выполнялась хирургическая некрэктомия пораженных участков до жизнеспособных тканей. После оперативного очищения и проведения местного гемостаза с использованием 1%-го раствора адреналина раны были закрыты различными материалами: биопластическим покрытием «ХитоПран» (основная группа, 12 пациентов) и атравматическим сетчатым покрытием «ПараПран» с хлоргексидином (группа сравнения, 10 пациентов). *Результаты.* Показано, что «ХитоПран» является эффективным биопластическим раневым покрытием при местном лечении пограничных ожоговых ран после некрэктомии: защищает вновь образующийся эпидермис, резорбирует за 5,5±1,6 суток и оптимизирует репаративные процессы, что позволяет в большинстве случаев добиться эпителизации пограничных дермальных ожогов на 20,9±1,6 суток без выполнения пересадки аутокожи. *Заключение.* Эпителизация пограничных ожоговых ран при исполь-

зовании «ХитоПрана» наступает на 3–4 суток быстрее по сравнению с применением атравматических сетчатых покрытий.

Ключевые слова: биопластический материал, раневые покрытия, термический ожог.

***Griban PA, Afanasov IM, Usov VV, Moguryan OE, Sotnichenko SA, Filatov YuN, Karakulev AV, Bogdanova YuA, Shkuratov AG, Bogdanov SB*. The effectiveness of the use of bioplastic materials based on chitosan in the local treatment of dermal burns. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (4): 709–714.**

The aim was to evaluate the effectiveness of the use of bioplastic materials based on chitosan “ChitoPran” in the treatment of deep dermal burn wounds in comparison with atraumatic mesh dressings. 22 patients with deep dermal thermal burns were included in the study. *Material and methods.* In 2–3 days after injury surgical necrectomy of the affected areas to viable tissues was performed under general anesthesia. After surgical cleansing and local haemostasis using 1% adrenaline solution, the wounds were covered with different materials: bioplastic material “ChitoPran” (main group, 12 patients) and atraumatic wound dressing “ParaPran” with chlorhexidine (comparison group, 10 people). *Results.* “ChitoPran” proved to be effective bioplastic wound dressing for the local treatment of burn wounds after necrectomy: it protects the newly formed epidermis, resorbs in 5.5±1.6 days and optimizes reparative processes, which allows in most cases to achieve epithelialization of deep dermal burns in 20.9±1.6 days without performing autologous skin transplantation. *Conclusion*. Epithelialization of deep dermal burns using “ChitoPran” is 3–4 days faster compared to the use of atraumatic mesh dressings.

Keywords: bioplastic material, wound dressings, thermal burn.

Введение. Термическая травма продолжает оставаться одной из сложных проблем современной клинической медицины. Несмотря на некоторое снижение количества ожоговых поражений среди населения Российской Федерации в последнее десятилетие, они продолжают занимать значительное место в структуре бытового и производственного травматизма [1, 2].

В ожоговом отделении Дальневосточного окружного медицинского центра ФМБА России с 2016 г. для определения глубины термического поражения широко применяется трехстепенная международная классификации ожогов: I степень — эпидермальные ожоги; II степень — дермальные ожоги; III степень — глубокий некроз всех слоев кожи и подлежащих тканей. Как показывает клиническая практика, изолированные повреждения II степени встречаются достаточно редко. Наиболее часто они сопровождаются более глубокими повреждениями, которые располагаются на участках с более тонкой кожей, таких как внутренние поверхности конечностей, области суставов, тылы кистей и стоп. Эти термические повреждения соответствуют глубине ожоговых ран IIIА — IIIБ-степеней согласно российской классификации. При наличии таких повреждений происходит формирование пограничного некротического струпа, под которым может наступить самостоятельная эпителизация в течение трех и более недель [3]. Длительные сроки заживления пограничных ожогов способствуют формированию грубых послеожоговых рубцов, часто приводящих к развитию контрактур [2].

Активная хирургическая тактика лежит в основе лечения пациентов с глубокими термическими ожогами [4, 5]. Она соответствует современным принципам fast track хирургии технологии «быстрого пути». Мультимодальная стратегия ведения пациента (fast track) подразумевает выстраивание всего лечебного процесса в направлении максимального ускорения заживления ожоговых ран и сокращения сроков лечения в стационаре. При лечении пациентов с пограничными ожогами II–III степеней подход к оперативному вмешательству остается дискутабельным. Пациенты с пограничными ожогами часто ведутся консервативно с целью формирования тонкого сухого струпа с ожиданием самостоятельной эпителизации под ним [6–8]. При данной технологии ведения ран высушивание пораженных поверхностей может привести к дополнительному углублению ожогов, за счет демаркационного воспалительного процесса и частого возникновения инфекционных осложнений [8, 9].

В большинстве случаев дермальные пограничные ожоговые раны подвергаются оперативному лечению в поздние сроки после травмы, когда становится ясно, что регенераторные способности сохранившейся кожи не в состоянии обеспечить полноценную эпителизацию [2]. В такой ситуации на пораженных участках часто развиваются гипертрофические рубцы.

Адекватное местное лечение у больных с пограничными ожогами (II–III степеней) улучшает результаты лечения, сокращает сроки пребывания пациентов в стационаре, а также снижает риск развития патологических рубцов в зоне повреждения [10, 11]. Это стало возможным благодаря применению новых высокотехнологичных перевязочных средств, в том числе биопластических материалов, позволяющих улучшить течение регенераторных процессов в ожоговой ране и предупредить формирование грубой рубцовой ткани [12].

Под биопластическим материалом мы понимаем материал с оптимальными биоинженерными свойствами, позволяющими восстанавливать поврежденные ткани и органы с эффектом имитации и стимуляции определенных физиологических процессов в замещаемых биологических структурах. Биопластические материалы, применяемые в комбустиологической практике, должны соответствовать следующим критериям:

1) минимальное либо полное отсутствие травматизации тканей пациента;

2) способность поддерживать ключевые физико-химические параметры газообмена и гидробаланса, защищать рану от инфицирования;

3) стимуляция репарации тканей в зоне поражения;

Ответственный автор — Афанасов Иван Михайлович
Тел.: +7 (926) 5676028
E-mail: afanasovivan@gmail.com

4) биодеградация естественным метаболическим путем, совпадающая по времени с процессом регенерации тканей.

В ожоговом отделении Дальневосточного окружного медицинского центра ФМБА России в городе Владивостоке на протяжении многих лет ведутся исследования наиболее эффективных материалов и покрытий для местного лечения ран, которые бы отвечали приведенным требованиям.

Цель — оценить эффективность применения биопластических материалов на основе хитозана «ХитоПран» при лечении дермальных ожоговых ран в сравнении с атравматическими сетчатыми покрытиями.

Материал и методы. Работа включает 22 клинических наблюдения пациентов с пограничными термическими ожогами, которые находились в ожоговом отделении Дальневосточного окружного медицинского центра ФМБА России в 2018–2019 гг. Мужчин среди пострадавших было 14 человек (63,6%), а женщин — 8 (36,4%).

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст пациентов от 19 лет до 55.
2. Индекс массы тела пациентов от 19 до 25.
3. Общая площадь поражения у пациентов до 15% поверхности тела.
4. Площадь пограничных ожоговых ран у пациентов до 10% поверхности тела.
5. Поступление пациентов в стационар не позже 3-х суток после травмы.
6. Пациенты, подписавшие добровольное информированное согласие на участие и полностью информированные о цели исследования.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Глубокие термические повреждения кожи и подлежащих тканей.
2. Термические повреждения в области головы, промежности, кистей и стоп.
3. Термоингаляционная травма.
4. Злокачественные новообразования.
5. Сахарный диабет I и II типов.

Все пациенты в ходе исследования получали стандартную общую терапию по показаниям в соответствии с клиническими рекомендациями, включая лечение сопутствующей патологии.

Всем пострадавшим под общей анестезией на 2-е — 3-и сутки после травмы выполнялась хирургическая некрэктомия пораженных участков до жизнеспособных тканей. После оперативного очищения и проведения тщательного местного гемостаза с использованием 1%-го раствора адреналина раны были закрыты различными раневыми покрытиями. В зависимости от технологии ведения пациентов после хирургического очищения пограничных ожоговых ран все пациенты были разделены на основную группу и группу сравнения. Обе группы были однородными по возрастно-половому составу, объему поражения, локализации ран; отличие состояло только в способе местного лечения пораженных участков.

В основную группу исследования вошли 12 пострадавших с пограничными ожогами, которым после выполнения активного хирургического очищения ран в ранние сроки укрытие ран выполнялось при помощи биопластических материалов «ХитоПран» (рис. 1).

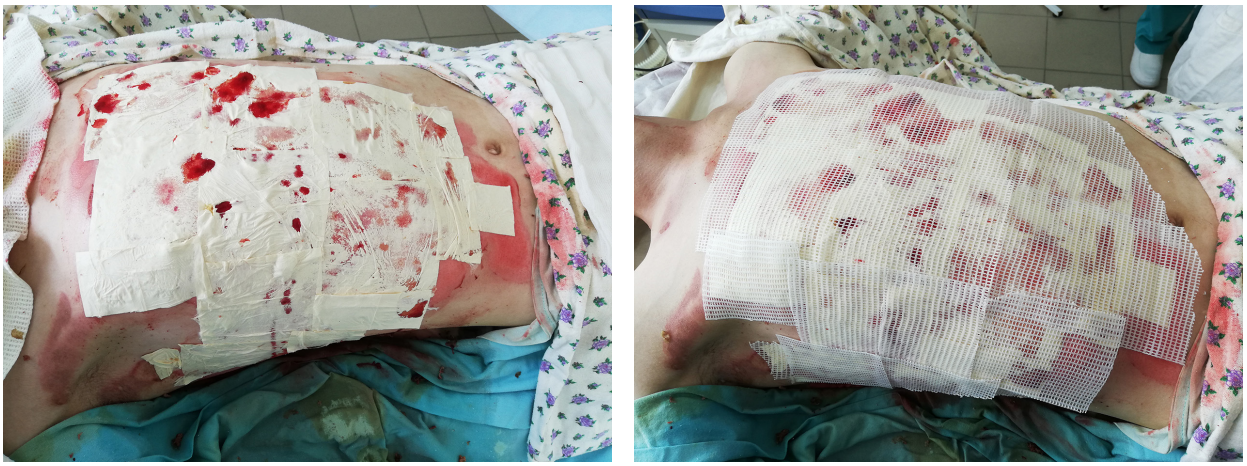
«ХитоПран» — биополимерный биопластический материал для лечения ран, который состоит из электроформованных субмикронных волокон (диаметром 400–500 нм) на основе хитозана, плотность материала — 25–30 г/м^2. Хитозан — полимер природного происхождения, который получают из возобновляемого природного сырья — хитина, выделяемого из панцирей ракообразных (креветок, крабов и др.), грибов или водорослей.

Выбор данного медицинского изделия для закрытия ран после выполнения некрэктомии объясняется его свойствами, которые полностью удовлетворяют нашим потребностям. «ХитоПран» является атравматичным, хорошо моделируется и легко принимает анатомический контур раны (рис. 2А). При контакте с раневым экссудатом «ХитоПран» приобретает гелевую консистенцию, что позволяет поддерживать

А

Б

Рис. 1. Пациент А., 23 года. Диагноз: термический ожог пламенем туловища II–III степеней 10% поверхности тела: А — 2-е сутки после травмы; Б — 2-е сутки после травмы после хирургической некрэктомии ожоговых ран



А Б

Рис. 2. Пациент А., 23 года, 2-е сутки после травмы. Ожоговые раны покрыты:
А — «ХитоПраном»; Б — «ХитоПраном», поверх которого наложен «ПараПран»

влажную среду в зоне термического повреждения. На 2-е — 3-и сутки частично биорезорбирует, а частично высыхает, образуя тонкий, прочно фиксированный на ране защитный слой, — все это способствует защите поврежденных тканей от различных внешних факторов и оптимизирует процесс заживления раны.

С целью предотвращения преждевременного удаления «ХитоПрана» с ожоговой раны во время перевязки поверх «ХитоПрана» накладывали атравматическое покрытие «ПараПран» (изготовлено из крупноячеистого хлопчатобумажного материала, пропитанного парафиновой композицией и раствором хлоргексидина) (рис. 2Б), после чего фиксировали турами бинта.

Наш опыт показывает, что при тщательно проведенном гемостазе, минимальном раневом отделяемом и отсутствии инфицирования покрытие «ХитоПран» может оставаться в ране до 7–8 дней. В этом случае на этапных перевязках меняли только фиксирующий бинт. Удаление «ХитоПрана» происходит самостоятельно, без повреждения вновь сформированных тканей.

Группу сравнения составили 10 больных с пограничными ожогами II–III степеней на туловище и конечностях, у которых после хирургической некрэктомии накладывались атравматические повязки «ПараПран» с хлоргексидином. Данная повязка также хорошо моделируется на сложных раневых поверхностях и не прилипает к ране. Благодаря сетчатой основе повязки раневое отделяемое хорошо отводится во вторичную сорбирующую повязку из стерильных марлевых салфеток. Повязка «ПараПран» — классическая атравматическая сетчатая повязка, обеспечивающая безболезненность перевязок, а за счет хорошего отведения экссудата из раны — позволяющая быстро высушить рану [13]. При наложении «ПараПрана» замена вторичной сорбирующей марлевой повязки требовалась один раз в 2–3 суток. Само раневое покрытие может оставаться в ране по клиническим показаниям до 4–5 дней, а его удаление происходит без значительного повреждения вновь сформированных тканей и не травмирует молодой образовавшийся эпителий.

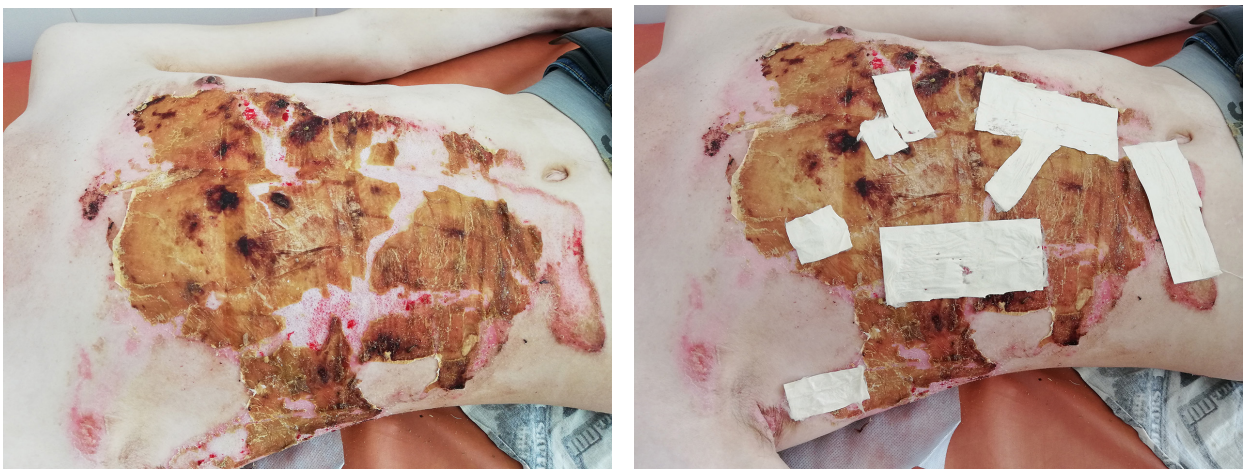
Статистическая обработка полученных данных проведена следующим образом: проведено вычисление средней величины показателя (*M*), квадратического отклонения (±σ). Для проверки нормальности распределения использован критерий Шапиро — Уилка. Значимость различий между сравниваемыми показателями устанавливались по коэффициенту Стьюдента. Значимыми считались различия $p<0,05$.

Результаты. Эффективность местного лечения оценивалась по срокам начала «островковой» эпителизации в ранах и по срокам эпителизации 90% от начальной площади ран, поскольку такие пациенты больше не нуждались в дорогостоящем нахождении в стационаре и выписывались на амбулаторное долечивание. Нами также учитывалась частота выполнения оперативного закрытия глубоких дермальных ожогов.

В результате активного местного лечения с использованием «ХитоПрана» первые очаги самостоятельной эпителизации появлялись уже на 6,4±0,6 суток после травмы (рис. 3). Закрытие 90% от начальной площади раневых поверхностей у большинства пациентов основной группы фиксировалось нами через 19,2±1,6 суток с момента термического поражения (рис. 4), а 100% площади — через 20,9±1,6 суток. Только у одного пациента первой группы потребовалось выполнение трансплантации расщепленных кожных лоскутов в связи с отсутствием тенденции к самостоятельной эпителизации в оптимальные сроки и началом формирования гранулирующих ран.

В группе сравнения первые признаки эпителизации ран появлялись на 7,7±0,7 суток после термического поражения. Самостоятельное субтотальное закрытие ожоговых ран произошло у семи пациентов только на 4-й неделе после травмы (через 24,3±1,9 дня). Трем пострадавшим потребовалось выполнение пересадки аутокожи в связи отсутствием признаков возможного самостоятельного закрытия и формированием грануляционной ткани (таблица).

Обсуждение. Подходы к ведению пациентов с пограничными дермальными ожогами до сих пор остаются дискуссионными. Традиционные консервативные методы лечения не решают вопроса улучшения репаративных процессов, что приводит к удлинению сроков эпителизации ран и увеличению частоты оперативного закрытия. Продолжительная госпитализация сопровождается значительным количеством болезненных перевязок и манипуляций,



А Б

Рис. 3. Пациент А., 23 года, 6-е сутки после травмы. Отмечается начало эпителизации ожоговых ран:
А — коричневые участки — защитный слой, сформировавшийся из дериватов хитозана и экссудата; Б — на раны в местах, где «ХитоПран» полностью биодеградировал, он наложен повторно (белые «прямоугольники» на фото)

А Б

Рис. 4. Пациент А., 23 года, активная эпителизация:
А — 14-е сутки после травмы — пациент выписан на амбулаторное долечивание;
Б — 18-е сутки после травмы — большая часть ожоговых ран эпителизировалась

Статистические показатели исследуемых групп

Показатель	Вид раневого покрытия	
	«ХитоПран»	«ПараПран»
Количество пациентов в группе, человек	12	10
Сроки появления «островковой эпителизации», дни после травмы (M±σ)	6,4±0,8	7,6±1,2
Сроки эпителизации 90% от начальной площади ран, дни после травмы (M±σ)	19,2±1,6	22,4±1,8
Количество выполненных трансплантаций аутокожи, абс. (%)	1 (8,33)	3 (30)

вызывающих дискомфорт у пациентов, приводящих к удорожанию лечения. Длительные сроки заживления пограничных ожогов нередко приводят к формированию грубых послеожоговых рубцов.

Активное хирургическое лечение является основным способом преодоления этих негативных последствий обширных пограничных ожогов. Однако для успешного применения активной тактики необходимы покрытия, которые бы позволяли максимально ускорить процессы заживления после хирургического очищения ожоговых ран. Для целей регенеративной медицины разрабатываются и находят применение в клинической практике материалы на основе различных полимеров: поликапро-

лактона и его сополимеров, гиалуроновой кислоты, коллагена и хитозана [14, 15].

Нами проведено лечение пограничных ожогов с использованием биопластических материалов «ХитоПран» из нановолокон хитозана. Структура нановолокон в материале оптимальна для адгезии и пролиферации клеток [14], кроме того, «ХитоПран» после некрэктомии в 1-е сутки позволяет создать в зоне поражения влажную среду, которая способствует оптимальному заживлению ран. На 2-е — 3-и сутки он частично биорезорбирует, а частично образует биологический слой, защищающий вновь образующуюся кожу. «ХитоПран» удобен в применении, атравматичен, не требует частой замены во время перевязок. Проведенное нами исследование свидетельствует о перспективе использования биопластических материалов «ХитоПран» для лечения пограничных ожоговых ран.

Выводы:

1. «ХитоПран» является эффективным биопластическим раневым покрытием при местном лечении пограничных ожоговых ран после некрэктомии.
2. «ХитоПран» сохраняет влажную среду в зоне термического повреждения, защищает вновь образующийся эпидермис, оптимизирует репаративные процессы, что позволяет в большинстве случаев добиться эпителизации пограничных дермальных ожогов без выполнения пересадки аутокожи.
3. У пациентов, которым проводилось активное хирургическое лечение с использованием раневых покрытий «ХитоПран», эпителизация наступала на 3–4 суток быстрее по сравнению с применением традиционных атравматических сетчатых повязок.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

References (Литература)

1. Alekseev AA, Tyurnikov YuI. The main statistical indicators of the operation of burn hospitals in the Russian Federation in 2015. Combustiology 2016; (56): 55–6. Russian (Алексеев А. А., Тюрников Ю. И. Основные статистические показатели работы ожоговых стационаров Российской Федерации за 2015 год. Комбустиология 2016; (56): 55–6).
2. Bogdanov SB. Types of skin autoplasty: Atlas. Krasnodar: Klub Pechati, 2018; 200 p. Russian (Богданов С. Б. Виды кожных аутопластик: атлас. Краснодар: Клуб печати, 2018; 200 с.).
3. Krylov KM, Krylov PK. Modern possibilities of local treatment of burns. Ambulatory Surgery 2010; (1): 30–5. Russian (Крылов К. М., Крылов П. К. Современные возможности местного лечения ожогов. Амбулаторная хирургия 2010; (1): 30–5).
4. Budkevich LI, Soshkina VV. Local treatment of children with burns: a study guide for physicians and nurses. Moscow, 2014; 50 p. Russian (Будкевич Л. И., Сошкина В. В. Местное лечение детей с ожогами: учеб. пособие для врачей и медицинских сестер. М., 2014; 50 с.).
5. Letouze A, Voinchet V, Hoecht B, et al. Using a new lipidocolloid dressing in paediairic wounds: results of French and German clinical studies. J Wound Care 2004; 13 (6): 221–5.
6. Budkevich LI, Soshkina VV, Astamirova TS. Evaluation of the effectiveness of dressings in children with burn wounds. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2013; (6): 65–8. Russian (Будкевич Л. И., Сошкина В. В., Астамирова Т. С. Оценка эффективности перевязочных средств у детей с ожоговыми ранами. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова 2013; (6): 65–8).
7. Privolnev VV, Karakulina EV. Basic principles of local treatment of wounds and wound infections. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2011; 13 (3): 214–22. Russian (Привольнев В. В., Каракулина Е. В. Основные принципы местного лечения ран и раневой инфекции. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2011; 13 (3): 214–22).
8. Bolton L. Operational definition of moist wound healing. J Wound Ostomy Continence Nurs 2007; (34): 23–9.
9. Pleshkov AS, Shapovalov SG, Panov AV. Surgical treatment of burn victims (literature review). Combustiology (electronic version) 2015; (54). Russian (Плешков А. С., Шаповалов С. Г., Панов А. В. Хирургическое лечение пострадавших от ожогов (обзор литературы). Комбустиология (эл. версия) 2015; (54).
10. Martynenko EE, Usov VV, Reva GV, et al. Results of active surgical treatment of thermal burns. The relationship of clinical results with morphological changes and the state of local immune homeostasis in burn wounds. Modern Problems of Science and Education 2017; (5): 81. Russian (Мартыненко Е. Е., Усов В. В., Рева Г. В. и др. Результаты активного хирургического лечения термических ожогов. Взаимосвязь клинических результатов с морфологическими изменениями и состоянием локального иммунного гомеостаза в ожоговых ранах. Современные проблемы науки и образования 2017; (5): 81.
11. Rolstadt BS, Ovington L. Principles of wound management. In: Acute & Chronic Wounds: Current management Concepts. 3rd ed. St. Louis MO: Mosby/Elsiever, 2007; p. 391–425.
12. Polyakov AV, Bogdanov SB, Afanasov IM, et al. The use of wound dressings based on chitosan “ChitoPran” in the treatment of patients with burn injury. Innovative Medicine of Kuban 2019; (3): 25–32. (Поляков А. В., Богданов С. Б., Афанасов И. М. и др. Использование раневых покрытий на основе хитозана «ХитоПран» в лечении больных с ожоговой травмой. Инновационная медицина Кубани 2019; (3): 25–32).
13. Ten-ill RJ, Varughese G. A comparison of three primary non-adherent dressings applied to hand surgery wounds. Wound Care 2000; 9 (8): 359–63.
14. Miguel SP, Figueira DR, Simoes D, et al. Electrospun polymeric nanofibres as wound dressings: A review. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 2018; (169): 60–71.
15. Fischer S, Kremer T, Horter J, et al. Suprathel for severe burns in the elderly: Case report and review of the literature. Burns 2016; 42 (5): 86–92.

УДК 616.346.2–002.1+616.34–007.272 Клинический случай

ОСТРАЯ КИШЕЧНАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ КАК РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

С. Н. Потахин *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, доктор медицинских наук;* ***Ю. Г. Шапкин*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой общей хирургии, профессор, доктор медицинских наук;* ***А. С. Дубаков*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры общей хирургии;* ***С. Е. Вельмакин*** *— ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 1 им. Ю. Я. Гордеева», врач-хирург.*

ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION AS A RARE COMPLICATION OF ACUTE APPENDICITIS (CLINICAL CASE)

S. N. Potakhin *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head of the Hospital Surgery Department, DSc;* ***Yu. G. Shapkin*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head of the General Surgery Department, Professor, DSc;* ***A. S. Dubakov*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant of the General Surgery Department;* ***S. E. Velmakin*** *— Saratov City Clinical Hospital № 1 n. a. Yu. Ya. Gordeev, Surgion.*

Дата поступления — 17.11.2021 г. Дата принятия в печать — 24.11.2021 г.

Потахин С. Н., Шапкин Ю. Г., Дубаков А. С., Вельмакин С. Е. **Острая кишечная непроходимость как редкое осложнение острого аппендицита (клинический случай). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (4): 715–718.**

Приводится клинический случай развития острой кишечной непроходимости в результате формирования аппендикулярного инфильтрата и периаппендикулярного абсцесса при гангренозно-перфоративном аппендиците. Данное наблюдение иллюстрирует особенности дооперационной диагностики острой кишечной непроходимости как редкого жизнеугрожающего осложнения острого аппендицита.

Ключевые слова: острый аппендицит, острая кишечная непроходимость, аппендикулярный инфильтрат, периаппендикулярный абсцесс.

Potakhin SN, Shapkin YuG, Dubakov AS, Velmakin SE. **Acute intestinal obstruction as a rare complication of acute appendicitis (clinical case). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (4): 715–718.**

A clinical case of the development of acute intestinal obstruction as a result of the formation of an appendicular infiltrate and a periappendicular abscess in gangrenous-perforative appendicitis is presented. This observation illustrates the features of preoperative diagnosis of acute intestinal obstruction as a rare life-threatening complication of acute appendicitis.

Key words: acute appendicitis, acute intestinal obstruction, appendicular infiltration, periappendicular abscess.

Введение. Острая кишечная непроходимость (ОКН) встречается у 15 % пациентов с неотложной хирургической патологией [1]. Синдром ОКН осложняет течение различных заболеваний, среди которых острый аппендицит является наиболее редкой патологией. Первый случай ОКН на фоне острого аппендицита был описан L. W. Hotchkiss в 1901 г. [2]. С того времени в литературе сообщалось только о единичных случаях механической непроходимости кишечника, вызванной острым аппендицитом [3–9]. При анализе литературы в период с 1950 по 2016 г. J. G. Makama и соавт. (2017) обнаружили только 27 статей, описывающих 45 случаев ОКН, развившейся из-за острого аппендицита [10]. X. Zhang и соавт. (2016) сообщают о 33 аналогичных случаях, наблюдаемых в период с 2000 по 2016 г. в Пекине [11]. О. П. Кургузов (2008) описал семь случаев [12].

Далеко не у всех пациентов клинически можно было заподозрить наличие острого аппендицита, а дополнительные методы исследования не проясняли ситуацию. В результате у большинства пациентов причина ОКН была установлена только на операции.

Ответственный автор — Потахин Сергей Николаевич
Тел.: +7 (927) 2207451
E-mail: potakhin_sn@rambler.ru

Цель — разобрать редкий случай развития ОКН в результате формирования аппендикулярного инфильтрата и периаппендикулярного абсцесса при гангренозно-перфоративном аппендиците для лучшего понимания патогенеза этого осложнения и повышения точности диагностики.

Описание клинического случая. У пациента получено письменное информированное согласие на публикацию данных из истории болезни. Больной М., 72 года, госпитализирован в экстренное хирургическое отделение Саратовской городской клинической больницы № 6 (СГКБ № 6) 06.06.2019 в 20:48 с жалобами на боль в правой половине живота, тошноту, двухкратную рвоту, вздутие живота, плохое отхождение газов, отсутствие стула в течение трех дней, повышение температуры тела до 39 °С. Боль в правой половине живота появилась 01.06.2019. За медицинской помощью пациент сразу не обратился. В течение суток интенсивность боли снизилась. С 03.06.2019 стал отмечать повышение температуры тела до 39 °С, плохое отхождение газов и отсутствие стула. Самостоятельно не лечился. 06.06.2019 появились вздутие живота, тошнота, была двухкратная рвота, в связи с чем больной обратился в частную клинику г. Саратова, где были выполнены ультразвуковое исследование (УЗИ) и обзорная рент-

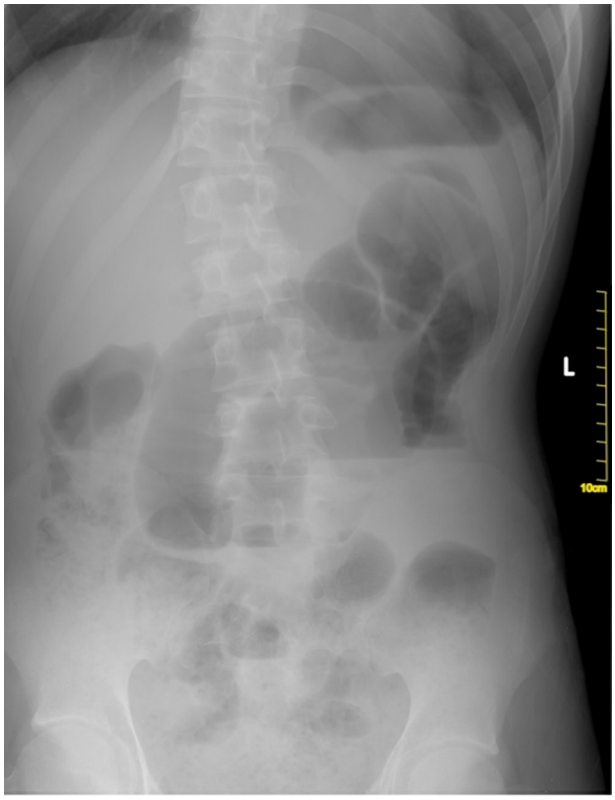


Рис. 1. Результат обзорной рентгенографии органов брюшной полости

генография органов брюшной полости (рис. 1), выявившие признаки ОКН. После обследования больной обратился в СГКБ №6, был госпитализирован в экстренное хирургическое отделение.

На момент осмотра состояние больного средней степени тяжести. Температура тела 36,8 °С. Кожные покровы обычной окраски. Язык сухой, обложен белым налетом. Тахикардии нет. Живот вздут, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, умеренно болезненный в мезогастрии справа и в правой подвздошной области. Перитонеальные симптомы отрицательные. Печень определяется по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Перистальтика ослаблена. Перкуторно — тимпанит. Газы отходят плохо. Стула не было три дня. В общем анализе крови эритроциты — $4{,}95\times10^{12}$/л, гемоглобин — 156 г/л, лейкоциты — $8{,}7\times10^{9}$/л, палочкоядерные — 5%. При обзорной рентгеноскопии органов брюшной полости обнаружены тонкокишечные уровни, расширение петель тонкой кишки до 4 см.

В клинической картине заболевания преобладали признаки ОКН. Однако внезапное начало заболевания с боли в правой половине живота, постоянный характер боли, повышение температуры тела до 39 °С в течение трех дней и общая длительность заболевания пять суток позволяли предположить наличие у больного острого аппендицита с формированием периаппендикулярного абсцесса, с одной стороны. С другой стороны, при поступлении пациента в стационар пальпаторно инфильтрат в правой подвздошной области не определялся, не было признаков перитонита и воспалительных изменений в крови. При УЗИ также не были обнаружены инфильтрат и свободная жидкость в брюшной полости. В протоколе исследования описаны только дилатированные петли тонкой кишки. Такое сочетание клинических проявлений заболевания и результатов дополнительных исследований заставляли думать о разных причинах ОКН, в том числе и об опухоли слепой кишки. При этом дообследовать больного, в частности, выполнив повторное УЗИ в стационаре, на тот момент в ночное время не представлялось возможным.

Отсутствие признаков запущенной кишечной непроходимости, согласно национальным клиническим рекомендациям, позволило начать лечение с консервативных мероприятий [13]. Проведена спазмолитическая и инфузионная терапия, выполнена очистительная клизма, установлен назогастральный зонд, начата антибактериальная терапия.

На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика: уменьшилась боль в животе, после клизмы отошли газы, был стул. По назогастральному зонду поступало застойное желудочное содержимое в ограниченном количестве. Для контроля пассажа по желудочно-кишечному тракту в 23:00 больному был дан сульфат бария перорально. В 6:0007.06.2019 дежурным врачом зарегистрирована отрицательная динамика в виде усиления боли в правой половине живота, увеличение его в размерах. Самостоятельного стула не было, газы не отходили. Рентген-контроль пассажа сульфата бария по желудочно-кишечному тракту выявил усугубление признаков кишечной непроходимости, отсутствие продвижения контраста по тонкой кишке. Был выставлен диагноз «Острая кишечная непроходимость», определены показания к экстренному хирургическому вмешательству.

Начало операции в 07:15 (оперирующий хирург — С. Н. Потахин). Под общей анестезией произведена средне-срединная лапаротомия. В малом тазу — около 200 мл мутного выпота. В рану предлежат дилатированные до 4–5 см петли тонкой кишки. При ревизии брюшной полости в правой подвздошной ямке выявлен инфильтрат, образованный куполом слепой кишки, сигмовидной кишкой, прядью большого сальника и терминальным отделом подвздошной кишки. Обратило на себя внимание то, что подвздошная кишка в инфильтрате образует ангуляцию, выше которой петли тонкой кишки расширены до 4–5 см. При разделении элементов инфильтрата опорожнился гнойник объемом 70 мл. При мобилизации купола слепой кишки выделен ретроцекально расположенный, гангренозно измененный червеобразный отросток с перфорацией на верхушке. Выполнена ретроградная аппендэктомия, санация и дренирование брюшной полости: установлены два дренажа в малый таз и дренажи по боковым каналам. Наложены послойные швы на рану, асептическая повязка.

Диагноз после операции: «Острый гангренозно-перфоративный аппендицит. Периаппендикулярный абсцесс. Местный серозно-фибринозный перитонит. Острая обтурационная тонкокишечная непроходимость». Диагноз подтвержден при гистологическом исследовании (рис. 2).

В ранний послеоперационный период у больного отмечались подъемы температуры тела в вечерние часы до 38 °С, развилась желтуха, уровень билирубина повышался до 60 мкмоль/л (прямой — 48 мкмоль/л), АСТ — до 84 Ед./л, АЛТ — до 52 Ед./л, что явилось основанием для предположений о нали-

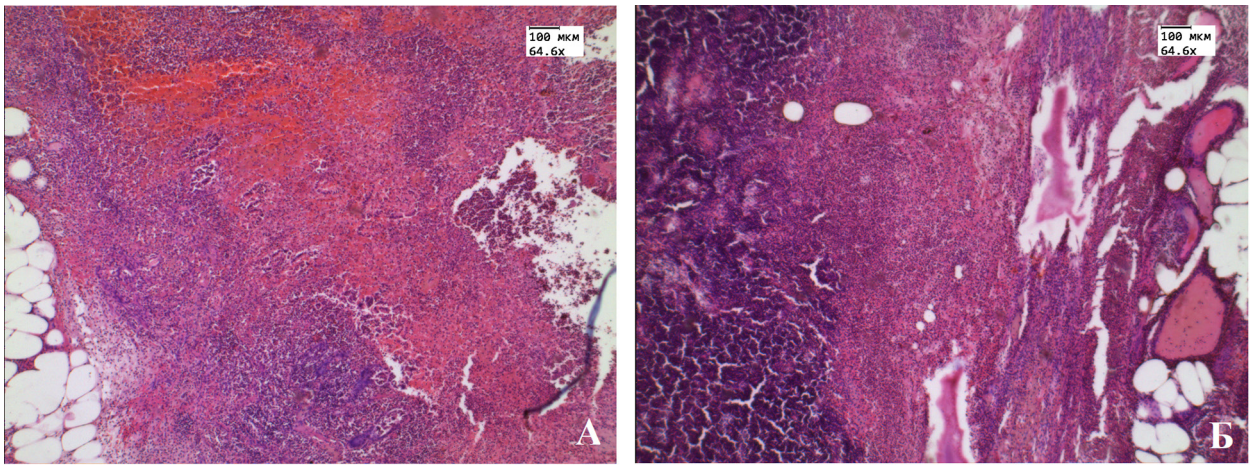


Рис. 2. Микроскопическая картина воспаления в червеобразном отростке:
А — диффузная инфильтрация стенки аппендикса нейтрофилами, тотальный некроз слизистой, обширные кровоизлияния в стенке;
Б — тромбы в сосудах серозной оболочки

чии у пациента обтурации желчевыводящих путей, пилефлебита, сепсиса. 10.06.2019 выполнялось УЗИ органов брюшной полости, не обнаружившее признаков обтурации желчевыводящих путей, пилефлебита и жидкостных скоплений в брюшной полости. Анализ уровня прокальцитонина в крови больного не подтвердил предположение о развитии сепсиса (содержание прокальцитонина < 2 нг/мл). Результаты проведенного обследования позволили считать, что повышение уровня билирубина и трансаминаз явилось следствием токсического поражения печени за счет ОКН и воспалительного процесса в брюшной полости. К тому же 11.06.2019 при рентгенографии органов груди были обнаружены признаки застоя в малом круге кровообращения. В биохимическом анализе крови определялись гипо- и диспротеинемия. 10.06.2019 было зарегистрировано поступление редуцированной крови по назогастральному зонду. По экстренным показаниям была выполнена ФГДС, выявившая эрозивный эзофагит III степени, эрозивный гастродуоденит и признаки состоявшегося кровотечения. Кровопотеря была легкой степени, гемотрансфузия не требовалась. Кровотечение не повторялось. В послеоперационный период проводилась антибактериальная, инфузионная, антикоагулянтная, гепато-, церебро-, гастропротекторная терапия. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика: исчезновение признаков печеночной недостаточности, эндогенной интоксикации и кишечной дисфункции. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на 19-е сутки с момента госпитализации.

Обсуждение. В представленном случае причиной непроходимости стала ангуляция подвздошной кишки и сдавление ее просвета в воспалительном инфильтрате. В наиболее полном обзоре, выполненном J.G. Makama и соавт. (2017), сообщается также и о других возможных механизмах механической обструкции кишки при остром аппендиците: фиксация червеобразного отростка поперек спаянных между собой кишечных петель; ущемление тонкой кишки в кольце, образованном сложенным и фиксированным червеобразным отростком; заворот тонкой кишки при фиксации к ней червеобразного отростка; узлообразование [10]. В описанных случаях на момент госпитализации клиника ОКН преобладала у 51,1% больных, у 36,5% пациентов доминировали признаки острого аппендицита, у остальных — сочетались признаки ОКН и острого аппендицита [10]. По данным О.П. Кургузова (2008), у трех из семи пациентов ОКН развилась уже в стационаре в процессе лечения аппендикулярного инфильтрата [12]. Необходимо отметить, что только у части больных использовались дополнительные методы исследования — УЗИ и КТ, которые в большинстве случаев не выявили причину непроходимости [4, 7]. Количество лейкоцитов крови, по данным некоторых исследователей, также остается в пределах нормы [4, 7]. Показанием к хирургическому лечению являлось наличие ОКН, а острый аппендицит в подавляющем большинстве случаев диагностировался только во время операции.

Заключение. Сдавление или ангуляция тонкой кишки в воспалительном инфильтрате следует считать достаточно частым механизмом развития механической кишечной непроходимости при остром инфильтрате. Многообразие клинических проявлений самого острого аппендицита и механизмов развития непроходимости кишечника затрудняет диагностику. В большинстве случаев дополнительные методы исследования не позволяют выявить причину кишечной непроходимости на дооперационном этапе. Хирургическая тактика должна определяться клиническими проявлениями заболевания и эффективностью консервативных мероприятий в соответствии с существующими клиническими рекомендациями. При этом оперативный прием, направленный на устранение непроходимости, становится очевидным только во время операции.

Конфликт интересов не заявляется. Подготовка статьи не имела финансовой поддержки.

References (Литература)

1. Catena F, De Simone B, Coccolini F, et al. Bowel obstruction: a narrative review for all physicians. World J Emerg Surg 2019; (14): 20.
2. Harris S, Rudolf LE. Mechanical small bowel obstruction due to acute appendicitis: review of 10 cases. Ann Surg 1966; 164 (157): 161.
3. Awale L, Joshi BR, Rajbanshi S, et al. Appendiceal tie syndrome: A very rare complication of a common disease. World J Gastrointest Surg 2015; 7 (4): 67–70.

4. Ahmed KA, Hamdy AMF, Seifeldin MI, et al. Mechanical small bowel obstruction due to appendiceal tourniquet: a case report and review of literature. J Med Case Rep 2019; 13 (1): 208.

5. Bhatti S, Khan MA, Farooka W, et al. An unusual case of caecal volvulus due to appendicitis, successfully managed by caecopexy. J Coll Physicians Surg Pak 2017; 27 (3): S18-S20.

6. Gupta P, Rajapandian S, Sabnis SC, Palanivelu C. Laparoscopic management of an unusual case of small bowel obstruction: appendiculoileal knotting. BMJ Case Rep 2018; (2018): bcr2018224640.

7. Khetarpal A, Khetarpal A. Case report — mechanical bowel obstruction with appendicitis without strangulation and leukocytosis. Ann Med Surg (Lond) 2021; (63): 102152.

8. Al-Qallaf A, Shuaib A, Al-Sharaf K, Behbehani A. Acute appendicitis as a rare cause of mechanical small bowel obstruction case report. Qatar Med J 2017; (2): 4.

9. Bali R, Wani M, Mir S, et al. Appendiceal duplication with simultaneous acute appendicitis and appendicular perforation causing small bowel obstruction. J Surg Case Rep 2011; (2): 3.

10. Makama JG, Kache SA, Ajah LJ, Ameh EA. Intestinal obstruction caused by appendicitis: a systematic review. J West Afr Coll Surg 2017; 7 (3): 94–115.

11. Zhang X, Li Z, An D, et al. Investigation of diagnostic method and treatment on acute appendicitis with acute intestinal obstruction as presenting manifestation. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi 2016; 19 (4): 432–5.

12. Kurguzov OP. The acute small-bowel obstruction caused by the periappendicular abscess. Pirogov Russian Journal of Surgery 2008; (7): 36–41. Russian (Кургузов О.П. Острая тонкокишечная непроходимость при периаппендикулярном абсцессе. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2008; (7): 36–41).

13. Acute non-neoplastic intestinal obstruction. Clinical guidelines. 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/327_2 (17 Aug 2021). Russian (Острая неопухолевая кишечная непроходимость: клин. рекомендации. 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/327_2 (дата обращения: 17.08.2021)).

НЕЙРОХИРУРГИЯ

УДК 616.8–089 Оригинальная статья

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ПЕРВИЧНОЙ И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ ОПУХОЛЕЙ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д. Р. Субботина *— ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, аспирант кафедры нейрохирургии им. проф. А. Л. Поленова;* ***Д. А. Гуляев*** *— ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории интегративных нейрохирургических технологий, профессор кафедры нейрохирургии института последипломного образования, доктор медицинских наук;* ***Л. Б. Митрофанова*** *— ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патоморфологии, руководитель службы морфологической диагностики, доктор медицинских наук.*

BIOLOGICAL HETEROGENEITY OF PRIMARY AND METASTATIC BRAIN TUMOR IN BREAST CANCER PATIENTS

D. R. Subbotina *— North-Western State Medical University n. a. I. I. Mechnikov, Postgraduate Student at the Department of Neurosurgery n. a. Professor A. L. Polenov;* ***D. A. Gulyaev*** *— Almazov National Medical Research Center, Chief Research Assistant of the Research Laboratory for Integrative Neurosurgical Technologies, Professor at the Department of Neurosurgery of the Institute of Postgraduate Education, DSc;* ***L. B. Mitrofanova*** *— Almazov National Medical Research Center, Chief Research Assistant of the Research Laboratory for Pathomorphology, Head of the Service of Morphological Diagnostics, DSc.*

Дата поступления — 22.07.2021 г. Дата принятия в печать — 24.11.2021 г.

Субботина Д. Р., Гуляев Д. А. Митрофанова Л. Б. **Биологическая гетерогенность первичной и церебральной метастатической опухолей при раке молочной железы. Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (4): 719–724.**

Цель: оценка частоты дискордантности рецепторного статуса и статуса HER2 в первичной и церебральной метастатической опухолях у больных раком молочной железы (РМЖ). *Материал и методы.* В исследование включены 18 пациентов, оперированных по поводу метастазов РМЖ в головной мозг. Выполнено иммуногистохимическое исследование опухолевого материала с целью оценки экспрессии ER, PR, HER2. Полученные результаты сравнивали в парах с материалами от первичных опухолей. *Результаты.* У 50 % больных рецепторный статус первичной опухоли и метастаза в головной мозг был постоянным, в то время как дискордантность по HR-статусу выявлена в 44 % случаев. Наиболее редкими рецепторными преобразованиями были приобретение HER 2^+-статуса — 6 % (*n*=1) и утрата HER 2^+-статуса — 11 % (*n*=2). 67 % пациенток с HR^+-опухолями молочной железы, получавших адъювантную антиэстрогенную терапию, потеряли экспрессию целевого рецептора в метастазах. *Заключение.* В половине исследуемых пар опухолей выявлена дискордантность хотя бы по одному из показателей (ER, PR, HER2) биологической гетерогенности опухолей. Чаще других морфологических преобразований в метастатической опухоли отмечается утрата HR^+-статуса.

Ключевые слова: рак молочной железы, церебральные метастазы, биологическая гетерогенность.

Subbotina DR, Gulyaev DA, Mitrofanova LB. **Biological heterogeneity of primary and metastatic brain tumor in breast cancer patients. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (4): 719–724.**

Purpose: to evaluate the frequency of discordance of receptor status and HER2 status in primary and metastatic brain tumor in patients with breast cancer. *Material and methods*. The study included 18 patients whose brain metastases from breast cancer were treated surgically. An immunohistochemical assay of tumoral samples was performed to assess the expression of ER, PR, HER2. The results obtained were compared in pairs with samples from primary tumors. *Results.* The receptor status of the primary tumor and brain metastasis was constant in 50 % of patients, while discordance in HR status was detected in 44 % of cases. The rarest receptor conversions were the acquisition of HER 2+ status at 6 % (*n*=1) and the loss of HER 2+ status at 11 % (*n*=2). 67 % of patients with HR+ primary breast tumors, receiving adjuvant anti-estrogen therapy lost expression of the target receptor in brain metastases. *Conclusion.* In half of the tumor pairs under study we detected discordance in at least one of the indicators (ER, PR, HER2) of tumor biological heterogeneity. Loss of HR+ status in metastatic tumor was observed more often than other morphological transformations.

Keywords: breast cancer, cerebral metastases, biological heterogeneity.

Введение. Метастатическое поражение головного мозга при РМЖ обычно ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и является актуальной клинической проблемой. Такая прогрессия основного заболевания значительно усложняет лечение, ограничивая возможности системной терапии. Выбор химиопрепаратов основывается на исследовании молекулярно-биологических особенностей первичной опухоли. Однако зачастую метастазы де-

Ответственный автор — Субботина Дарья Романовна
Тел.: +7 (911) 9395300
E-mail: subbotina737@yandex.ru

монстрируют различный уровень экспрессии рецепторов, что обусловливает необходимость изменения терапевтического агента. В 2017 г. M. Timmer и соавт. показали важность ретестирования биологического подтипа при прогрессировании РМЖ в головной мозг. В результате морфологического исследования 24 пар опухолей выявлено, что если первичная опухоль имела статус ER^+ и PR^+ в 41,6% случаев, то церебральные метастазы имели гормонопозитивный статус всего в 12,5 и 16,6% случаев соответственно, у 23,6% пациенток с HER2-негативным РМЖ выявлены HER2-позитивные метастазы в головном мозге, последнее позволило применить современную анти-HER2-терапию у данных больных [1]. Изучение биологической гетерогенности первичной и метастатической опухолей может изменить системные подходы к лечению у конкретного пациента. В настоящее время знания о дискордантности рецепторного статуса (ER/PR/HER2) в церебральных метастатических опухолях малочисленны, а клинические особенности отдельных биологических подтипов РМЖ остаются малоизученными.

Цель — оценить частоту дискордантности рецепторного статуса и статуса HER2 в первичной и церебральной метастатической опухолях у больных РМЖ.

Материал и методы. Проведен анализ комплексного обследования и хирургического лечения 18 пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг, находившихся на лечении в нейрохирургическом отделении ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в возрасте от 33 до 78 лет (медианный возраст 50,5 (39,75; 60,25) года). Медиана времени без прогрессирования в головной мозг составила 21,5 (14,5; 37,75) мес. Средний период наблюдения составил 12,5 мес. Катамнестические данные собраны у 16 (89%) пациентов. В качестве основного метода нейровизуализации проводилась магнитно-резонансная (МР) томография головного мозга с магнитной индукцией 1,5 и 3 Тс в режимах T1 и T2, FLAIR, DWI и внутривенным контрастированием парамагнетиками. Оценивали локализацию очагов и характер поражения головного мозга, мозговых оболочек и костей черепа. Проведено стандартное гистологическое исследование материала полученной метастатической опухоли методом световой микроскопии и окрашивания гематоксилин — эозином, а также иммуногистохимическое исследование с антителами к HER2, ER, PR, Ki67. Определяли уровень экспрессии HR (процентное содержание ER^+- и PR^+-клеток и интенсивность их окрашивания), уровни экспрессии HER2 и Ki67 (рис. 1).

В случае неопределенного статуса HER2 (2+) применялось определение амплификации гена HER2 методом *in situ* гибридизации (FISH). На основании медицинской документации проанализированы данные

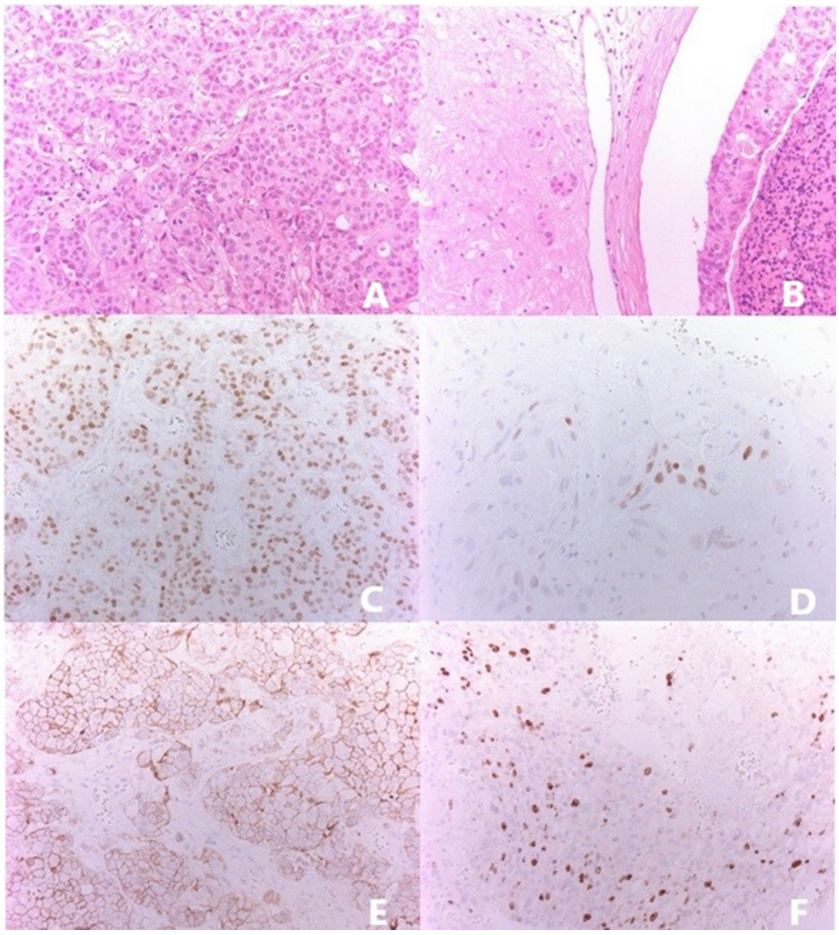


Рис. 1. Морфологическая картина метастаза рака молочной железы в головной мозг:
A — эпителиальная злокачественная опухоль, формирующая протоковые структуры; окрашивание Гематоксилином и эозином; ×200; B — опухолевые структуры в просвете сосуда; окрашивание Гематоксилином и эозином; ×200; C — ядерное окрашивание рецепторов к эстрогену в клетках опухоли (коричневое окрашивание); ×200; D — ядерное окрашивание рецепторов к прогестерону в клетках опухоли (коричневое окрашивание); ×200; E — мембранное окрашивание рецепторов к HER2 в клетках опухоли (коричневое окрашивание); ×200; F — высокая пролиферативная активность в опухоли, ядерное окрашивание, Ki67 (коричневое окрашивание); ×200

о молекулярно-биологических особенностях первичной опухоли (гистологический вариант, уровень экспрессии ER, PR, HER2 и Ki67), состоянии экстракраниального процесса, характере и объеме ранее проводимой системной терапии. Проведен сравнительный анализ молекулярно-биологических показателей первичной и метастатической опухолей с учетом базовых характеристик пациентов (табл. 1). Средний период наблюдения составил 12,6 мес. Катамнестические данные собраны у 16 (89%) пациентов.

Накопление и фиксация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ параметров проведен с помощью программы Statistica 10.0. Совокупности количественных показателей приведены в виде значений медианы, нижнего и верхнего квартилей. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Результаты. Единичные метастазы диагностированы в 45% случаев (*n*=8), олигометастазы в 33% (*n*=6), множественные церебральные метастазы в 22% случаев (*n*=4). Интраоссальное поражение выявлено у 1 пациента (6%), метастатическое поражение мозговых оболочек — у 1 больного. До хирургического лечения и гистологической верификации опухоли стереотаксическую лучевую терапию на интракраниальные очаги получили 3 пациента (17%). В послеоперационный период облучение ложа удаленной опухоли выполнено в 17% случаев (*n*=3), облучение всего головного мозга — в 6% (*n*=1) случаев.

Таблица 1

Сравнительные клинико-морфологические характеристики пациентов

Клинико-морфологические характеристики	Число
N	18
Средний возраст	51
ER-статус первичной опухоли, %	
«+»	50% (*n*=9)
« — »	50% (*n*=9)
PR-статус первичной опухоли, %	
«+»	44% (*n*=8)
«–»	56% (*n*=10)
HER-2-статус первичной опухоли, %	
«+»	39% (*n*=7)
«–»	61% (*n*=11)
Гормональная терапия до появления церебральных метастазов РМЖ, %	33% (*n*=6)
Анти-HER-2-терапия до появления церебральных метастазов РМЖ, %	39% (*n*=7)
Экстракраниальные метастазы до появления церебральных метастазов РМЖ, %	56% (*n*=10)
Медиана времени без прогрессирования в головной мозг (мес.)	32
ER статус метастатической опухоли, %	
«+»	22% (n=4)
«–»	78% (n=14)
PR-статус метастатической опухоли, %	
«+»	22% (*n*=4)
«–»	78% (*n*=14)
HER-2-статус метастатической опухоли, %	
«+»	39% (*n*=7)
«–»	61% (*n*=11)
Лечение церебральных метастазов РМЖ, %	
Нейрохирургическое удаление	100% (*n*=17)
Радиохирургическое облучение	17% (*n*=3)
Облучение всего головного мозга	6% (*n*=1)
Характер поражения головного мозга, %	
Единичные	45% (*n*=8)
Олигометастазы	33% (*n*=6)
Множественные	22% (*n*=4)
Интраоссальный рост Поражение мозговых оболочек	6% (*n*=1)

Таблица 2

Гетерогенность первичной и метастатической церебральной опухолей при раке молочной железы

Статус HER2 опухоли		ER-статус опухоли		PR-статус опухоли	
первичной	метастатической	первичной	метастатической	первичной	метастатической
–	–	+	+	+	+
–	–	+	–	+	–
+	+	–	–	–	–
+	–	–	–	–	–
–	–	–	–	–	–
+	+	–	–	–	–
–	–	+	+	+	–
+	+	–	–	–	–
–	–	+	+	+	–
–	+	+	–	+	–
+	+	+	–	+	–
+	–	+	–	+	+
–	+	+	–	–	–
–	–	–	–	–	+
–	–	–	–	–	–
+	+	+	+	+	+
–	–	–	–	–	–
–	–	–	–	–	–

Примечание: Заливкой обозначены случаи выявленной дискордантности рецепторного статуса по показателям HER2, ER, PR.

Неоадъювантную химиотерапию получали 12 (67%), адъювантную химиотерапию — 14 человек (78%). Таргетную терапию, при наличии гиперэкспрессии HER2/neu в первичной опухоли, получали 7 пациенток (39%), эндокринотерапия HR^+ РМЖ проводилась в 33% случаев (*n*=6) (табл. 1).

Пациенты с HER2-положительным РМЖ имели более короткий период без прогрессирования в головной мозг, в сравнении с HER2-отрицательным статусом (32,1/39 месяцев). Анализ результатов морфологического исследования 18 пар опухолей показал высокий уровень конверсии рецепторного статуса (44%, *n*=8). Потеря положительного статуса ER отмечена в 28% (*n*=5), статуса PR — в 28% (*n*=5). В одном случае (6%) наблюдалось приобретение PR+ статуса. Расхождение по статусу HER2 выявлено в 17% (*n*=3) случаев. У 11% (*n*=2) пациенток с HER2-позитивной первичной опухолью выявлены HER2-негативные метастазы в головном мозге. В одном случае (6%) HER2-негативого РМЖ определялась гиперэкспрессия HER2-фактора в церебральном метастазе. Таким образом, в половине случаев (n=9) выявлена дискордантность хотя бы по одному из показателей (ER, PR, HER2) биологической гетерогенности опухолей (табл. 2).

Клиническое наблюдение. Больная Н., 34 года, социально адаптирована, нормостенического телосложения, сниженного питания поступила в плановом порядке в отделение нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». За три недели до госпитализации появились жалобы на интенсивную головную боль в лобной области давящего, затем пульсирующего характера, плохо купирующуюся анальгетиками, нарушение речи в виде сложности произнесения слов и составления фраз, сложность написания слов, легкую шаткость при ходьбе. В 2015 г. диагностирован РМЖ, выполнена расширенная секторальная резекция левой молочной железы (ER — 90% — 8 б., PR — 80% — 8 б., HER 2 — негативная, Ki67 — 90%). Проведены 6 курсов полихимиотерапии. Через 2 года — прогрессирование заболевания в виде метастазирования в ткань легкого. Выполнена миниторакотимия, энуклеация образования легкого с последующими многократными курсами химиотерапии. За месяц до появления неврологической симптоматики зафиксирована стабилизация экстракраниального процесса.

При поступлении функциональный статус по шкале Карновского 70%, индекс GPA 1,5 балла, клиническая картина была представлена общемозговой гипертензионной симптоматикой, легкими интеллектуально-мнестическими нарушениями (24 балла по шкале краткого исследования психического состояния Mini Mental State Examination — MMSE), элементами эфферентной моторной афазии, дисграфией, правосторонней рефлекторной пирамидной и псевдомозжечковой симптоматикой. По данным МР-томограмм головного мозга с внутривенным контрастным усилением на серии МР-томограмм, взвешенных по Т1 и Т2 в трех проекциях, в левой лобной доле визуализированы два кистозно-солидных образования, размерами 36×37×37 мм и 43×27×23 мм, с четкими неровными контурами и выраженным перифокальным отеком; на постконтрастных изображениях определяется усиление МР-сигнала от пристеночных солидных компонентов опухолей (рис. 2).

Проведено плановое нейрохирургическое вмешательство. В ходе операции после вскрытия твердой мозговой оболочки визуализирован небольшой участок опухоли, выходящий на кору головного мозга. Опухоли желтовато-серого цвета, мягко-эластической консистенции, с четкими границами, умеренно

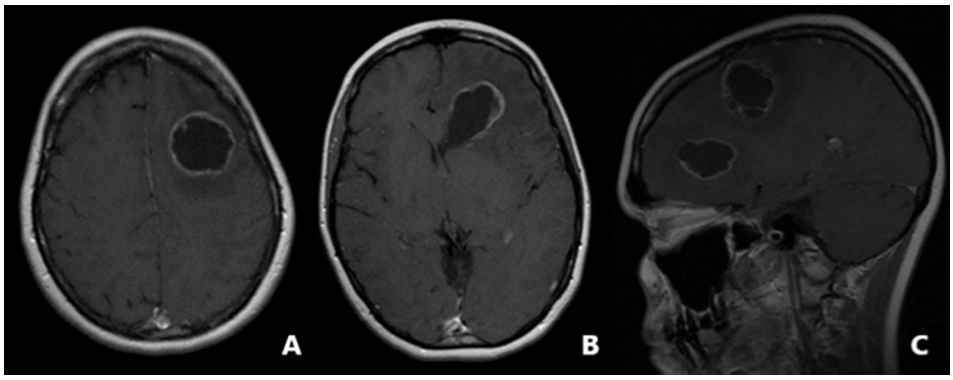


Рис. 2. Постконтрастные МР-изображения больной Н. в режиме Т1 в аксиальной (А, В) и сагиттальной (С) проекциях

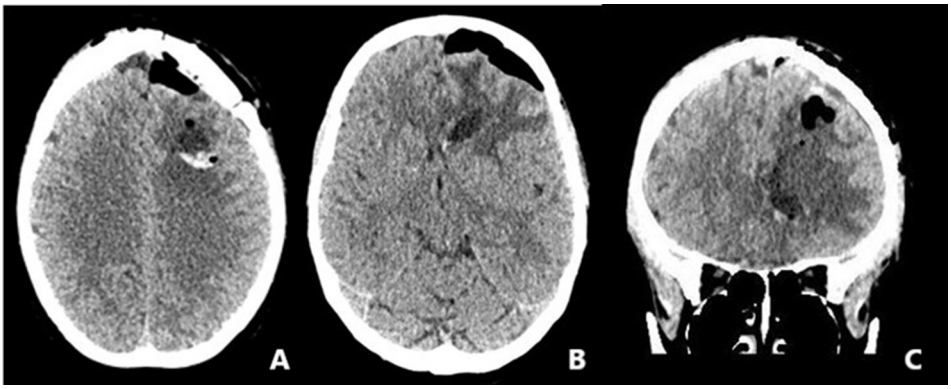


Рис. 3. Послеоперационные компьютерные томограммы больной Н. в аксиальной (А, В) и коронарной (С) проекциях

васкуляризированы, с преобладающим кистозным компонентом в центре. Обе опухоли последовательно удалены двумя блоками с включением предполагаемой зоны инвазии. По данным контрольной мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга подтверждены радикальность удаления опухолей и отсутствие возможных осложнений (рис. 3).

По данным гистологического исследования: метастаз карциномы. Иммуногистохимическое исследование: экспрессия маммаглобина и GATA3 фокальная, CK7 — тотальная, HER2–3+, ER — «–», PR — «–», Ki67 — 35%. Заключение: метастаз карциномы молочной железы.

Ранний послеоперационный период с отчетливой положительной динамикой в виде регресса гипертензионного синдрома, частичного регресса афатических нарушений. Пациентка выписана на 8-е сутки после операции для проведения стереотаксической лучевой терапии на постоперационную зону, продолжения химиотерапии.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует редкий случай конверсии $HER2^-/HR^+$ РМЖ на $HER2^+/HR^-$ метастазы в головном мозге. Приобретение мишени для таргетного лечения у данной больной дает возможность на улучшение прогноза заболевания.

Обсуждение. Биологическая гетерогенность первичной и церебральной метастатической опухолей изучается более 10 лет. Интерес клиницистов к данному вопросу очевиден: детальное исследование метастатической опухоли и преобразование в ней HR/HER2-статуса могут влиять на тактику целевого лечения. В нашем исследовании чаще встречалась утрата HR^+-статуса, что ассоциировалось с приемом антиэстрогенной терапии. Изменения статуса HER2 носили эпизодический характер и не были связаны с проводимой анти-HER2-терапией. Причинами таких биологических изменений могут быть генетическая нестабильность опухоли, приводящая к гетерогенности опухолевого пула, а также опухолевая селекция под действием противоопухолевого лечения и как исход — выживание наиболее агрессивных биологических клонов РМЖ [2]. Полученные нами результаты согласуются с данными мировой литературы (табл. 3).

Таким образом, гетерогенность опухолей не только возможна, но и реализуется у значимого числа

Таблица 3

Оценка биологической гетерогенности первичной и церебральной метастатической опухолях при раке молочной железы

Автор, ссылка	Год	Число больных	Уровень дискордантности между первичной и церебральной метастатической опухолями, %		
			ER	PR	HER2
C. Bachmann и соавт. [3]	2013	107	18,4	28,6	18,0
Qi. Shen и соавт. [4]	2015	140	28,0	20,0	3,0

Окончание табл. 3

Автор, ссылка	Год	Число больных	Уровень дискордантности между первичной и церебральной метастатической опухолями, %		
			ER	PR	HER2
C. Joubert и соавт. [5]	2016	44	25,0	13,6	13,6
J. Jung и соавт. [6]	2017	21	9,5	38,1	23,8
A. F. C. Hulsbergen и соавт. [7]	2020	219	16,7	25,2	10,4
J.-Y. Kao и соавт. [8]	2020	185	18,6	30,6	16,0
R. Kotecha и соавт. [9]	2021	1373	17,0	23,0	12,0

больных метастатическим РМЖ, что определяет необходимость смены целевого терапевтического агента с целью улучшения результатов лечения. Немаловажно, что иммуногистохимическое исследование метастатической опухоли может быть весьма актуальным с точки зрения полинеоплазии как ассоциированной с известными генетическими мутациями, которые могут носить не только наследственный, но и спонтанный характер, обусловленный широко известными генетическими дефектами.

Кроме того, следует отметить, что стереотаксическая лучевая терапия в отношении метастатического поражения головного мозга позволяет добиться удовлетворительных результатов в отношении локального контроля, однако нивелирует шансы на возможное проведение таргетной терапии у значительной доли пациенток ввиду отсутствия материала для морфологического исследования.

Заключение. Метастатический РМЖ является высоко гетерогенным заболеванием, его лечение является сложной мультидисциплинарной проблемой, включающей не только обеспечение локального контроля за счет современных методов местного воздействия, но и адекватную терапевтическую поддержку, основанную на скрупулезном изучении молекулярно-биологических особенностей метастатической и первичной опухолей. По результатам исследования выявлено, что в половине случаев определяется дискордантность хотя бы по одному из показателей (ER, PR, HER2) биологической гетерогенности опухолей. Основным клинически значимым морфологическим преобразованием в метастатической опухоли является приобретение положительного статуса HER2 как мишени для проведения таргетной противоопухолевой терапии.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Timmer M, Werner JM, Röhn G, et al. Discordance and conversion rates of progesterone-, estrogen-, and HER2/neu-receptor status in primary breast cancer and brain metastasis mainly triggered by hormone therapy. Anticancer Res 2017; 37 (9): 4859–65.
2. Kolyadina IV, Andreeva YuYu, Frank GA, et al. Role of biological heterogeneity in recurrent and metastatic breast cancer. Archive of Pathology 2018; 80 (6): 62–7. Russian (Колядина И.В., Андреева Ю.Ю., Франк Г.А. и др. Роль биологической гетерогенности при рецидивирующем и метастатическом раке молочной железы. Архив патологии 2018; 80 (6): 62–7).
3. Bachmann C, Grischke E M, Fehm T, et al. CNS metastases of breast cancer show discordant immunohistochemical phenotype compared to primary. Clin Oncol 2013; (139): 551–6.
4. Shen Qi, Sahin AA, Hess KR, et al. Breast cancer with brain metastases: clinicopathologic features, survival, and paired biomarker analysis. Oncologist 2015; 20 (5): 466–73.
5. Joubert C, Boissonneau S, Fina F, et al. Immunohistochemical hormonal mismatch and human epidermal growth factor type 2 [HER2] phenotype ofbrain metastases in breast cancer carcinoma compared to primary. Neurochirurgie 2016; (62): 151–6.
6. Jung J, Lee SH, Park M, et al. Discordances in ER, PR, and HER2 between primary breast cancer and brain metastasis. Journal of Neuro-Oncology 2018; 137 (2): 295–302.
7. Hulsbergen AFC, Claes A, Kavouridis VK, et al. Subtype switching in breast cancer brain metastases: a multicenter analysis. Neuro Oncol 2020; 22 (8): 1173–81.
8. Kao J-Y, Tsai J, Wu T, et al. Receptor discordance and phenotype change in metastatic breast cancer. Asian Journal of Surgery 2020; 44 (1): 192–8.
9. Kotecha R, Tonse R, Rubens M, et al. Systematic review and meta-analysis of breast cancer brain metastasis and primary tumor receptor expression discordance. Neurooncol Adv 2021; 3 (1): vdab010.

УДК (616.711.5:616.712)-002-022-06:616.24:578.834.1]-089 (045) Клинический случай

ЛЕЧЕНИЕ СПОНДИЛОДИСЦИТА ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА У ПАЦИЕНТА, ПЕРЕНЕСШЕГО COVID-19 (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

В.А. Чехонацкий *— ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, аспирант кафедры нейрохирургии;* ***О.Н. Древаль*** *— ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заведующий кафедрой нейрохирургии, профессор, доктор медицинских наук;* ***А.В. Кузнецов*** *— ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доцент кафедры нейрохирургии, кандидат медицинских наук;* ***О.В. Мухина*** *— ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ассистент кафедры нейрохирургии;* ***Г.Н. Чапандзе*** *— ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ассистент кафедры нейрохирургии, кандидат медицинских наук;* ***Х.А. Магомедов*** *— ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, аспирант кафедры нейрохирургии;* ***А.В. Горожанин*** *— ГКБ им. С.П. Боткина, заведующий 19-м отделением нейрохирургии, кандидат медицинских наук;* ***В.В. Сидоренко*** *— ГКБ им. С.П. Боткина, врач-нейрохирург 19-го нейрохирургического отделения.*

TREATMENT OF THORACIC SPINE SPONDYLODISCITIS IN A PATIENT WHO UNDERWENT COVID-19 (CLINICAL CASE)

V.A. Chekhonatskiy *— Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Postgraduate Student at the Department of Neurosurgery;* ***O.N. Dreval*** *— Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Head at the Department of Neurosurgery, Professor, DSc;* ***A.V. Kuznetsov*** *— Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Associate Professor at the Department of Neurosurgery, PhD;* ***O. V Mykhina*** *— Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Assistant at the Department of Neurosurgery;* ***G.N. Chapandze*** *— Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Assistant at the Department of Neurosurgery;* ***H.A. Magomedov*** *— Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Postgraduate Student at the Department of Neurosurgery PhD* ***A.V. Gorozhanin*** *— Clinical Hospital n. a. S.P. Botkin, Head of 19 Neurosurgery Department, PhD;* ***V.V. Sidorenko*** *— Clinical Hospital n. a. S.P. Botkin, Neurosurgeon of 19 Neurosurgery Department.*

Дата поступления — 22.10.2021 г. Дата принятия в печать — 24.11.2021 г.

Чехонацкий В.А, Древаль О.Н., Кузнецов А.В., Мухина О.В., Чапандзе Г.Н., Магомедов Х.А., Горожанин А.В., Сидоренко В.В. **Лечение спондилодисцита грудного отдела позвоночника у пациента, перенесшего COVID-19 (клинический случай). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (4): 724–727.**

Цель: продемонстрировать успешный опыт лечения спондилодисцита, вызванного *Burkholderia cenocepacia* у пациента, перенесшего COVID-19, показать минимализм хирургической травмы и низкий риск послеоперационных осложнений. При анализе современной литературы не нашлось ни одного описанного случая спондилодисцита позвоночного столба, возбудителем которого явилась *Burkholderia cenocepacia*. Оперативное лечение в объеме перкутанной биопсии Th5–Th6-позвонков с посевом на микрофлору в сочетании с грамотно подобранной антибактериальной терапией позволило достичь ранней активизации больного, уменьшить сроки медико-социальной реабилитации, не допустить развития грубой компрессии невральных структур.

Ключевые слова: COVID-19, грудной отдел позвоночника, спондилодисцит, оперативное лечение спондилодисцита.

Chekhonatskiy VA, Dreval ON, Kuznetsov AV, Mykhina OV, Chapandze GN, Magomedov HA, Gorozhanin AV, Sidorenko VV. **Treatment of thoracic spine spondylodiscitis in a patient who underwent COVID-19 (clinical case). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (4): 724–727.**

Purpose: to demonstrate successful experience in the treatment of spondylodiscitis caused by *Burkholderia cenocepacia* in a patient who underwent COVID-19, to show minimalism of surgical trauma and low risk of postoperative complications. When analyzing the modern literature, there was not a single described case of spinal column spondylodiscitis, the causative agent of which was *Burkholderia cenocepacia*. Surgical treatment in the volume of percutaneous biopsy of Th5–Th6 vertebrae with microflora in combination with competently selected antibacterial therapy allowed to achieve early activation of the patient, reduce the time of medical and social rehabilitation, prevent the development of gross compression of neural structures.

Key words: COVID-19, thoracic spine, spondylodiscitis, surgical treatment of spondylodiscitis.

Введение. Спондилодисцит определяется как воспалительный патологический процесс, поражающий межпозвоночный диск, тело или дугу позвонка, чаще всего этиологически пиогенной (бактериальной), гранулематозной (туберкулезной, бруцеллезной или грибковой) или паразитарной природы [1].

До пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 спондилодисцит считался достаточно редким заболеванием, хотя авторы [2] отмечали тенденцию к росту данной патологии среди населения из-за различных факторов, включая увеличение: числа потребителей внутривенных наркотиков, пациентов, находящихся на длительном диализе, больных с ослабленным иммунитетом (вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) и людей, страдающих множественными сопутствующими заболеваниями [1, 3].

Годовая заболеваемость спондилодисцитом в Европе в 2015–2020 гг. колебалась от 0,5 до 2,8 новых случаев на 100 тыс. населения в год. Отмечено также, что наиболее частыми возбудителями спондилодисцита в докоронавирусную эпоху являлись золотистый стафилококк и микобактерии туберкулеза, по уровню поражения преобладал поясничный отдел позвоночника [4–6].

В России первые случаи инфекции, вызванные коронавирусом COVID-19, зарегистрированы 31 января 2020 г. у двух граждан Китая [7]. В настоящий момент общее число заболевших коронавирусной инфекций в России составляет более 8 млн человек, смертность — более 240 тыс. заболевших. Помимо развития патологии эндотелия сосудов, поражения дыхательной системы и общей иммуносупрессии, течение коронавирусной инфекции осложняется разного вида воспалительными заболеваниями, затрагивающими различные системы организма [8].

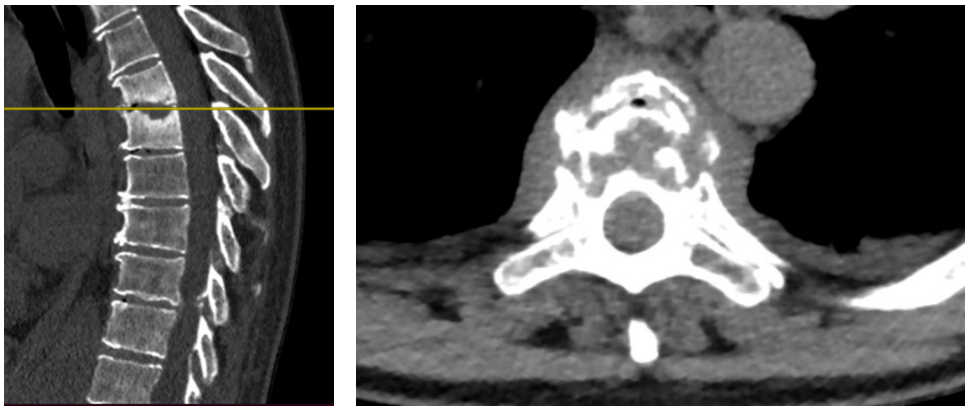
Цель — продемонстрировать успешный опыт лечения спондилодисцита, вызванного *Burkholderia cenocepacia* у пациентки, перенесшей COVID-19, показать минимализм хирургической травмы и низкий риск послеоперационных осложнений.

Описание клинического случая. При описании данного клинического случая от пациентки получено информированное согласие на использование материалов и информации, непосредственно относящейся к пациентке.

Пациентка М., 64 года, при поступлении предъявляла жалобы на боли в грудном отделе позвоночника. Из анамнеза известно, что больная перенесла вирусную пневмонию на фоне коронавирусной инфекции COVID-19 за 2 месяца до появления описанных жалоб, которые стали беспокоить без подъема температуры тела около двух недель до госпитализации в нейрохирургическое отделение. Лечилась амбулаторно левофлоксацином без клинически значимого эффекта. В связи с усилением болевого синдрома госпитализирована в 19-е нейрохирургическое отделение.

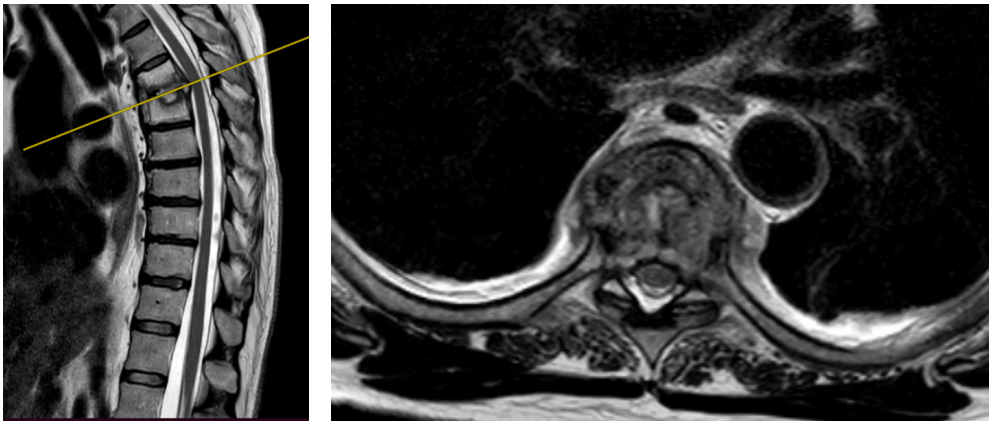
При осмотре отмечается локальная болезненность, ограничение движения в грудном отделе позвоночника. Температура тела — 37,0 °С. При неврологическом осмотре отклонений не обнаружено. По данным компьютерной томографии грудного отдела позвоночника на уровне TH5–TH6 определяется неравномерное изменение структуры тел позвонков

Ответственный автор — Чехонацкий Владимир Андреевич
Тел.: +7 (987) 3811882
E-mail: fax-1@yandex.ru



А Б

Рис. 1. Результаты КТ-исследования грудного отдела позвоночника:
А — сагиттальная проекция; Б — аксиальная проекция



А Б

Рис. 2. Результаты МРТ-исследования грудного отдела позвоночника:
А — сагиттальная проекция; Б — аксиальная проекция

и межпозвонкового диска с признаками воспалительного процесса (рис. 1).

На серии магнитно-резонансного томографического (МРТ) исследования грудного отдела позвоночника визуализируются неоднородность структуры и воспалительные изменения Th5–Th6-позвонков. Грубой компрессии невральных структур не отмечается (рис. 2).

При исследовании лабораторных исследованиях крови обнаружено повышение С-реактивного белка до 10,9 мг/л. Полимеразная цепная реакция на COVID-19 отрицательная. При посеве крови на стерильность с определением чувствительности к антимикробным препаратам роста флоры не обнаружено. Антитела к COVID-19 при поступлении: IgG — 210 Ед./мл, IgM — 0,8 Ед./мл.

На основании комплексного обследования установлен диагноз «Спондилодисцит грудного отдела позвоночника на уровне Th5–Th6-позвонков».

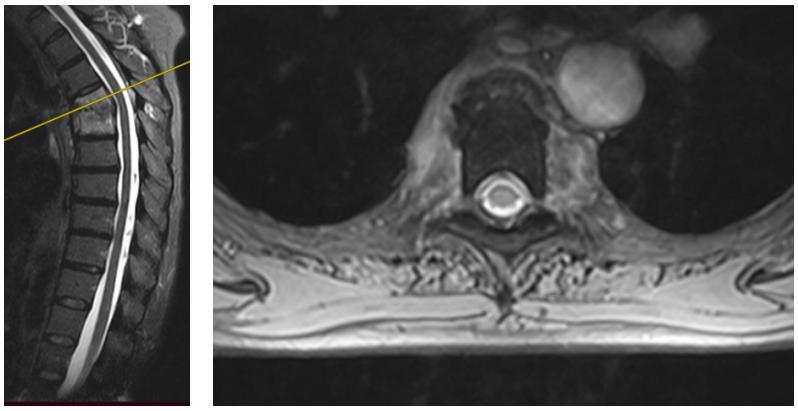
Учитывая выраженность болевого синдрома, отсутствие эффекта от предшествующей консервативной терапии антибактериальными препаратами, была выполнена перкутанная биопсия Th5-Th6-позвонков с посевом на микрофлору.

Во время проведения оперативного вмешательства через проколы кожи в проекции ножек позвонков транспедикулярно с использованием электронно-оптического преобразователя через биопсийные канюли, установленные в тела Th5-, Th6-позвонков, взят операционный материал для посева на микрофлору.

Результат посева на микрофлору — *Burkholderia cenocepacia*, 10^4 КОЕ/мл. Назначена антибактериальная терапия Кларуктамом (комбинированный препарат, антибиотик-цефалоспорин + ингибитор бета-лактамаз, антибактериальным компонентом комбинации цефотаксим + сульбактам является цефотаксим — цефалоспориновый антибиотик III поколения). Через 2 дня после начала антибиотикотерапии отмечается регресс болевого синдрома, улучшение общего самочувствия. Через 7 дней после начала терапии С-реактивный белок — 6 мг/л, при выписке на 15-й день — 3 мг/л.

Больная выписана на 15-е сутки в удовлетворительном состоянии, отмечается купирование болевого синдрома. Пациентка социализирована, вернулась к прежнему труду. Выполнено контрольное МРТ-исследование через 5 месяцев — отмечается регресс воспалительных изменений Th5–Th6 тел позвонков (рис. 3).

Обсуждение. Авторы [9] отмечают беспрецедентный рост гнойно-воспалительных заболеваний позвоночника у населения после начала коронавирусной инфекции и отсутствие привычных факторов риска развития подобной патологии: более молодой



А Б

Рис. 3. Результаты контрольного МРТ-исследования грудного отдела позвоночника через 5 месяцев:
А — сагиттальная проекция; Б — аксиальная проекция

возраст, отсутствие внутривенной наркозависимости, ожирения, сахарного диабета, преобладания шейной и грудной локализации процессов взамен стандартной поясничной локализации.

Проанализировав анамнез пациентов с эпидуральными абсцессами после перенесенной коронавирусной инфекции, авторы выдвинули теорию о том, что атипичные гнойно-воспалительные заболевания позвоночника при COVID-19 могут развиваться по причине бессимптомной бактериальной колонизации других органов, сосуществующей с повреждением эндотелия сосудов, вызванным SARS-CoV-2 на том же уровне позвоночного столба, вызывая ретроградную бактериальную инвазию позвоночника на соответствующем уровне [9].

Burkholderia cepacia — группа продуцирующих оксидазу, не ферментирующих лактозу грамотрицательных бактерий, состоящая на данный момент из 24 близкородственных видов, но из-за быстрой мутагенной способности организма может появиться еще много видов [10]. Этот организм обладает врожденной устойчивостью к антибиотикам и антисептикам. Другие факторы вирулентности включают сложные метаболические пути, выживание в широком диапазоне температур от 18 до 42 ºС, образование биопленки и так далее, которые позволяют выживать в различных неблагоприятных условиях окружающей среды [10]. *Burkholderia cenocepacia* чаще обнаруживается в ассоциации с муковисцидозом.

Пациенты с нестабильностью позвоночника, неэффективностью медикаментозного лечения, наличием паравертебральных/эпидуральных абсцессов, неврологическим дефицитом имеют показания к хирургическому лечению, тем не менее во всех остальных случаях антибактериальная терапия остается золотым стандартом при лечении спондилодисцита [1, 2].

Заключение. Учитывая темпы распространения новой коронавирусной инфекции в мире современное медицинское сообщество вынуждено сталкиваться с новой проблемой — фоновым состоянием пациента после перенесенного COVID-19, который может менять уже имеющиеся представления о возбудителях, принципах диагностики и лечения различных видов патологий. При анализе современной литературы не нашлось ни одного описанного случая спондилодисцита позвоночного столба, возбудителем которого явилась *Burkholderia cenocepacia*, однако грамотно подобранная антибиотикотерапия на основании посева интраоперационной ткани пораженного отдела позвоночника помогла добиться регресса болевого синдрома и уменьшения сроков медико-социальной реабилитации. Своевременная диагностика и грамотный выбор тактики лечения пациентов со спондилодисцитом после перенесенной вирусной пневмонии на фоне COVID-19 позволит достичь оптимального результата лечения и значительно уменьшить сроки медицинской реабилитации пациентов.

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

References (Литература)

1. Guerado E, Cerván AM. Surgical treatment of spondylodiscitis. An update. Int Orthop 2012; (36): 413–20.
2. Vihnevskii AA, Babak SV. Nonspecific osteomyelitis of the spine caused by methicillin-resistant staphylococcus: rational antibiotic therapy. Difficult Patient 2014; (3): 39–44. Russian (Вишневский А. А., Бабак С. В. Неспецифический остеомиелит позвоночника, вызванный метициллин-резистентным стафилококком: рациональная антибиотикотерапия. Трудный пациент 2014; (3): 39–44).
3. Fantoni M, Trecarichi EM, Rossi B, et al. Epidemiological and clinical features of pyogenic spondylodiscitis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2012; 16 (2): 2–7.
4. Colmenero JD, Jiménez-Mejías ME, Reguera JM, et al. Tuberculous vertebral osteomyelitis in the new millennium: still a diagnostic and therapeutic challenge. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; (23): 477–83.
5. Ratkin IK, Matulevich AV, Kruglov IA, et al. Experience in treating patients with spinal tuberculosis. Siberian Scientific Medical Journal 2017; (2): 42–9. Russian (Раткин И. К., Матулевич А. В., Круглов И. А. и др. Опыт лечения больных с туберкулезом позвоночника. Сибирский научный медицинский журнал 2017; (2): 42–9).
6. Soares do Brito J, Tirado A, Fernandes P. Surgical treated spondylodiscitis epidemiological study. Acta Med Port 2016; 29 (5): 319–25.
7. Romanov BK. Coronavirus disease COVID-2019. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2020; 8 (1): 3–8. Russian (Романов Б. К. Коронавирусная инфекция COVID-2019. Безопасность и риск фармакотерапии 2020; 8 (1): 3–8).
8. Dalakas MC. Inflammatory myopathies: update on diagnosis, pathogenesis and therapies, and COVID-19-related implications. Acta Myol 2020; 39 (4): 289–301.
9. Talamonti G, Colistra D, Crisà F. Spinal epidural abscess in COVID-19 patients. J Neurol 2021; 268 (7): 2320–6.
10. Tavares M, Kozak M, Balola A, et al. Burkholderia cepacia complex bacteria: A feared contamination risk in water-based pharmaceutical products. Clin Microbiol Rev 2020; 33 (3): 00139–19.

УДК 616.65–007.61–089:004.8 (045) Обзор

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ УРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (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.*

THE POSSIBILITY OF USING ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF UROLOGICAL DISEASES (REVIEW)

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

Дата поступления — 10.09.2021 г. Дата принятия в печать — 24.11.2021 г.

Лоран О. Б., Чехонацкий И. А., Лукьянов И. В. **Возможность использования искусственного интеллекта в диагностике и лечении урологических заболеваний (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (4): 728–731.**

Цель: проанализировать имеющиеся в литературе сведения по эффективности использования искусственного интеллекта (ИИ) в диагностике и лечении урологических заболеваний. Для написания обзора изучены базы данных: PubMed, MEDLINE, Cohrane Library, eLibrary с использованием ключевых слов: neural network modeling, artificial neural networks, artificial intelligence, machine learning, deep learning, urology, oncourology, urolithiasis, prostate cancer, benign prostate hyperplasia, bladder cancer. Глубина поиска: с 1994 по 2021 г. Количество проанализированных источников — 32. Представленный обзор демонстрирует эффективное использование ИИ во многих областях урологии и онкоурологии, однако применение ИИ в лечении доброкачественной гиперплазии простаты в настоящее время крайне ограничено. Изучение данных метаанализов и рандомизированных исследований свидетельствует о необходимости применения ИИ для лечения больных с доброкачественной гиперплазией простаты для улучшения результатов хирургических вмешательств путем формирования персонифицированного подхода.

Ключевые слова: лечение урологических заболеваний, искусственный интеллект.

Loran OB, Chekhonatskiy IA, Lukianov IV. **The possibility of using artificial intelligence in the diagnosis and treatment of urological diseases (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (4): 728–731.**

Purpose: to analyze the information available in the literature on the effectiveness of the use of artificial intelligence (AI) in the diagnosis and treatment of urological diseases. To write the review, databases were studied: PubMed, MEDLINE, Cohrane Library, eLibrary using keywords: neural network modeling, artificial neural networks, artificial intelligence, machine learning, deep learning, urology, oncourology, urolithiasis, prostate cancer, benign prostate hyperplasia, bladder cancer. Search depth: from 1994 to 2021. The number of analyzed sources is 32. The presented review demonstrates the effective use of AI in many areas of urology and oncourology, however, the use of AI in the treatment of benign prostate hyperplasia is currently extremely limited. The study of these meta-analyses and randomized trials indicates the need to use AI to treat patients with benign prostate hyperplasia to improve the results of surgical interventions by forming a personalized approach.

Key words: treatment of urological diseases, artificial intelligence.

Введение. Доброкачественная гиперплазия простаты (ДГП) является наиболее широко распространенным доброкачественным новообразованием у мужчин старшего возраста. Распространенность гистологически выявляемой гиперплазии с возрастом повышается. Так, к 40, 60 и 90 годам ДГП гистологически выявляется у 8, 50 и 80% мужчин соответственно [1]. По различным оценкам, к 80-летнему возрасту каждый 4-й будет нуждаться в лечении по поводу гиперплазии простаты.

В настоящее время совокупность хирургических методов лечения ДГП, находящих применение в кли-

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

нической практике, представляет собой внушительный спектр, для каждого из хирургических методов отсутствуют четкие показания, а результаты метаанализов, рандомизированных и нерандомизированных исследований в отношении преимущества того или иного метода хирургии простаты нередко различаются. В связи с этим достижения в области медицинских технологий, электронных баз данных в здравоохранении и совершенствование компьютерных технологий открывают большие возможности в области медицины [2]. С увеличением количества собранной информации медицинское сообщество сталкивается с проблемой ее интерпретации и анализа. Большой объем данных позволяет разрабатывать компьютерные модели прогнозирования и системы поддержки принятия решений, которые можно использовать для совершенствования диагностики и выбора метода лечения [3].

Эта задача существенно упрощается при внедрении в процесс искусственных нейронных сетей (ИНС) — программных реализаций математических моделей, построенных по принципу функционирования биологических нейронных сетей — сетей нервных клеток живого организма. ИНС представляют собой систему соединенных и взаимодействующих между собой простых процессоров (искусственных нейронов). Такие процессоры обычно довольно просты, особенно в сравнении с процессорами, используемыми в персональных компьютерах. Каждый процессор подобной сети имеет дело только с сигналами, которые он периодически получает, и сигналами, которые он периодически посылает другим процессорам. Будучи соединенными в большую сеть с управляемым взаимодействием, такие локально простые процессоры вместе способны выполнять сравнительно сложные задачи, что диктует необходимость проводить дальнейшие и интенсивные разработки в этой области.

В течение последних двух десятилетий ИИ все чаще применяется для диагностики [3], ведения пациентов [4] и прогнозирования исходов [4, 5] урологических заболеваний.

Цель — проанализировать имеющиеся в литературе сведения по эффективности использования ИИ в диагностике и лечении урологических заболеваний.

Для написания обзора изучены базы данных: PubMed, MEDLINE, Cohrane Library, eLibrary с использованием ключевых слов: neural network modeling, artificial neural networks, artificial intelligence, machine learning, deep learning, urology, oncourology, urolithiasis, prostate cancer, benign prostate hyperplasia, bladder cancer. Глубина поиска: с 1994 по 2021 г.

Одними из первых в 1994 г. нейросетевое моделирование применили P. B. Snow с соавт. [6], разработав ИНС для диагностики рака простаты. Позже, в 2000 г., J. Babaian с соавт. [7] разработали нейронную сеть, позволяющую определить вероятность развития рака простаты, используя уровень простатспецифического антигена. J. T. Kwak с соавт. [8] использовали ИНС в диагностике рака простаты путем анализа оцифрованных гистологических материалов, и достигли 97% точности в его идентификации. T. H. Nguyen с соавт. [9], используя алгоритмы машинного обучения, создали нейросетевую модель, обладающую высокой точностью в дифференцировке шкалы Глисон 3 от 4. J. K. Kim с соавт. [10], используя алгоритмы машинного обучения с целью прогнозирования течения локализованного и местно-распространенного рака простаты, достигли точности в 69–75%. Для сравнения: таблицы Partin демонстрируют точность 66%. A. Algohary с соавт. [11] сравнили алгоритмы машинного обучения, используемые для анализа магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза с системой PI-RADS. В результате определено, что алгоритмы машинного обучения улучшают точность диагностики на 33–80% и 30–60% для пациентов с МРТ-отрицательной биопсией и МРТ-положительной биопсией соответственно. N. C. Wong с соавт. [12] разработали нейросетевую модель, использующую клинико-морфологические данные пациента для прогнозирования раннего биохимического рецидива после радикальной простатэктомии, получив в результате три алгоритма машинного обучения, обладающие точностью более 90%. A. J. Hung с соавт. [13, 14] разработали алгоритмы машинного обучения для прогнозирования длительности пребывания пациента в стационаре и восстановления самостоятельного произвольного мочеиспускания после робот-ассистированной радикальной простатэктомии. Полученный алгоритм продемонстрировал точность в 87% в отношении продолжительности госпитализации и 60% — в отношении восстановления произвольного самостоятельного мочеиспускания. Используя клинико-морфологическое данные, K. M. Lam с соавт. [15] и G. Wang с соавт. [16] применили ИИ для прогнозирования 5-летней выживаемости после радикальных цистэктомий. Их исследования показали, что 5-летняя смертность, предсказанная алгоритмами ИИ, была сопоставима с таковой, достигнутой логистической регрессией. N. Sapre с соавт. [17] представили нейросетевую модель, анализирующую панель микроРНК в моче с целью диагностики рецидива рака мочевого пузыря у пациентов, находящихся под динамическим наблюдением. Полученная модель обладала высокой точностью, что позволило снизить потребность в контрольной цистоскопии на 30%. Jr. G. Bartsch с соавт. [18] представили алгоритмы ИИ, с высокой точностью анализирующие профили экспрессии генов с целью прогнозирования рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. A. Aminsharifi с соавт. [19] использовали ИНС для прогнозирования «stone free rate» после чрескожной перкутанной нефролитотрипсии с точностью 82,8%. M. Y. Yang с соавт. [20] использовали ИИ для прогнозирования эффективности гибкой ретроградной литотрипсии конкрементов почек, в результате чего полученная ИНС не только показала высокую точность, но и определила прогностические факторы эффективности описанной хирургической методики. I. Seckiner с соавт. [21] применили ИИ для определения эффективности дистанционной нефролитотрипсии, используя такие данные, как количество камней, их размер и расположение, плотность, расстояние от поверхности кожи до камня, угол шейки чашек, наличие или отсутствие гидронефроза. Результат полученной нейросетевой модели составил 99,25%.

Что касается отечественной урологии, одним из первых в урологии применил ИИ в 2005 г. В. А. Соловов [22], разработав ИНС для диагностики рака простаты на основании данных трансректального ультразвукового исследования, уровня простатспецифического антигена крови, уровня общего тестостерона крови и возраста пациента. В результате полученная ИНС продемонстрировала крайне высокую чувствительность и специфичность. Ш. Х. Ганцев с соавт. [23] разработали ИНС для прогнозирования результатов лечения рака мочевого пузыря, исполь-

зуя морфологические, клинические данные, а также учитывая уже полученный пациентом метод лечения. В 2011 г. Н.А. Демченко и И.В. Лукьянов [24] предложили использовать ИНС для выявления пациентов, требующих коррекции лечения при наблюдении после радикальной простатэктомии, прогностическая ценность которой в итоге была сопоставима с номограммами Европейской ассоциации урологов.

В.М. Попков, Т.В. Шатылко, Р.Н. Фомкин предприняли интегральный подход к дооперационному определению клинической значимости рака простаты с помощью ИНС [25], Т.В. Шатылко, В.М. Попков, Р.Н. Фомкин осуществили проектирование и обучение ИНС, прогнозирующей гистологическую картину простаты по имеющимся клиническим, лабораторным и инструментальным данным [26], а также В.М. Попков с соавт. успешно применили ИИ для оптимизации скрининга простатспецифического антигена у пациентов с аденокарциномой простаты, получив в результате модель ИИ с чувствительностью и специфичностью 97,6 и 89,7% соответственно [27].

А.В. Ершов с соавт. [28] создали ИНС, безошибочно анализирующую данные урофлоуметрии. Ф.П. Капсаргиным с соавт. [29] предложена ИНС, определяющая наиболее оптимальную хирургическую тактику лечения мочекаменной болезни, при этом ошибка ИНС составила только 9%. А.Г. Коцарь, С.П. Серёгин, А.В. Новиков [30] разработали математическую модель прогнозирования рецидива мочекаменной болезни, которая продемонстрирована специфичность и чувствительность 98 и 89% соответственно. Необходимо отметить созданную в 2000 г. И.В. Лукьяновым и Д.В. Сошниковым [31] экспертную систему выбора метода консервативного лечения ДГП, продемонстрировавшую высокую эффективность. Позже, в 2008 г., И.В. Лукьянов [32] опубликовал опыт использования описанной экспертной системы на практике, продемонстрировав перспективы использования ИИ в диагностике и лечении ДГП.

Заключение. Таким образом, представленный обзор демонстрирует эффективное использование ИИ во многие областях урологии и онкоурологии, однако применение ИИ в лечении ДГП в настоящее время крайне ограничено. Изучение данных метаанализов и рандомизированных исследований свидетельствует о необходимости применения ИИ для лечения больных ДГП для улучшения результатов хирургических вмешательств путем формирования персонифицированного подхода.

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

References (Литература)

1. Kok BL. Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia. Asian J Urol 2017; 4 (3): 148–51.
2. Beam AL, Kohane IS. Big data and machine learning in health care. JAMA 2018; 319 (13): 1317–8.
3. Kanagasingam Y, Xiao D, Vignarajan J, et al. Evaluation of artificial intelligence-based grading of diabetic retinopathy in primary care. JAMA 2018; (1): e182665.
4. Drouin SJ, Yates DR, Hupertan V, et al. A systematic review of the tools available for predicting survival and managing patients with urothelial carcinomas of the bladder and of the upper tract in a curative setting. World J Urol 2013; (31): 10–6.
5. Hung AJ, Chen J, Gill IS. Automated performance metrics and machine learning algorithms to measure surgeon performance and anticipate clinical outcomes in robotic surgery. JAMA Surg 2018; (153): 77–1.
6. Snow PB, Smith DS, Catalona WJ. Artificial neural networks in the diagnosis and prognosis of prostate cancer: a pilot study. J Urol 1994; 152: 192–6.
7. Babaian J, Fritsche H, Ayala A, et al. Performance of a neural network in detecting prostate cancer in the prostate-specific antigen reflex range of 2.5 to 4.0 ng/mL. Urology 2000; (56): 1000–6.
8. Kwak JT, Hewitt SM. Nuclear architecture analysis of prostate cancer via convolutional neural networks. IEEE Access 2017; (5): 18526–33.
9. Nguyen TH, Sridharan S, Macias V, et al. Automatic Gleason grading of prostate cancer using quantitative phase imaging and machine learning. J Biomed Opt 2017; (22): 36015.
10. Kim JK, Yook IH, Choi MJ, et al. A performance comparison on the machine learning classifiers in predictive pathology staging of prostate cancer. Stud Health Technol Inform 2017; (245): 1273.
11. Algohary A, Viswanath S, Shiradkar R, et al. Radiomic features on MRI enable risk categorization of prostate cancer patients on active surveillance: preliminary findings. J Magn Reson Imaging 2018; (48): 818–28.
12. Wong NC, Lam C, Patterson L, Shayegan B. Use of machine learning to predict early biochemical recurrence after robot-assisted prostatectomy. BJU Int 2019; (123): 51–7.
13. Hung AJ, Chen J, Che Z, et al. Utilizing machine learning and automated performance metrics to evaluate robot-assisted radical prostatectomy performance and predict outcomes. J Endourol 2018; (32): 438–44.
14. Hung AJ, Chen J, Ghodoussipour S, et al. A deep-learning model using automated performance metrics and clinical features to predict urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. BJU Int 2019; 124 (3): 487–95.
15. Lam KM, He XJ, Choi KS. Using artificial neural network to predict mortality of radical cystectomy for bladder cancer. 2014 International Conference on Smart Computing (SMARTCOMP). Hong Kong, 2014; p. 201–7.
16. Wang G, Lam KM, Deng Z, Choi KS. Prediction of mortality after radical cystectomy for bladder cancer by machine learning techniques. Comput Biol Med 2015; (63): 124–32.
17. Sapre N, Macintyre G, Clarkson M, et al. A urinary microRNA signature can predict the presence of bladder urothelial carcinoma in patients undergoing surveillance. Br J Cancer 2016; (114): 454–62.
18. Bartsch JrG, Mitra AP, Mitra SA, et al. Use of artificial intelligence and machine learning algorithms with gene expression profiling to predict recurrent nonmuscle invasive urothelial carcinoma of the bladder. J Urol 2016; (195): 493–8.
19. Aminsharifi A, Irani D, Pooyesh S, et al. Artificial neural network system to predict the postoperative outcome of percutaneous nephrolithotomy. J Endourol 2017; (31): 461–7.
20. Yang MY, Xia HZ, Zhu XH, et al. Application of machine learning models in predicting early stonefree rate after flexible ureteroscopic lithotripsy for renal stones. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2019; 51 (4): 653–9.
21. Seckiner I, Seckiner S, Sen H, et al. A neural network — based algorithm for predicting stone-free status after ESWL therapy. Int Braz J Urol 2017; (43): 1110–4.
22. Solovov VA. Neural network analysis in the diagnosis of prostate cancer. Vestnik of Samara University. Natural Science Serie 2005; 5 (39): 209–14. Russian (Соловов В.А. Нейросетевой анализ в диагностике рака предстательной железы. Вестн. СамГУ — Естественнонауч. сер. 2005; 5 (39): 209–14.
23. Gantsev ShKh, Zimichev AA, Khrisanov NN, et al. Application of a neural network in predicting bladder cancer. Bashkortostan Medical Journal 2010; (3): 44–6. Russian (Ганцев Ш.Х., Зимичев А.А., Хрисанов Н.Н. и др. Применение нейронной сети в прогнозировании рака мочевого пузыря. Мед. вестн. Башкортостана 2010; (3): 44–6).
24. Demchenko NA, Lukianov IV. Application of neural network modeling in patients undergoing radical prostatectomy. Cancer Urology 2011; (4): 67. Russian (Демченко Н.А., Лукьянов И.В. Применение нейросетевого моделирования у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию. Онкоурология 2011; (4): 67).
25. Popkov VM, Shatylko TV, Fomkin RN. Prediction of the result of pathohistological research of the prostate using an artificial neural network. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10 (2): 328–32. Russian (Попков В.М., Шатылко Т.В., Фомкин Р.Н. Прогнозирование результата

патогистологического исследования простаты с помощью искусственной нейронной сети. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10 (2): 328–32).

26. Shatylko TV, Popkov VM, Fomkin RN. Integral approach to preoperative determination of the clinical significance of prostate cancer. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2015; 11 (3): 345–8. Russian (Шатылко Т.В., Попков В.М., Фомкин Р.Н. Интегральный подход к дооперационному определению клинической значимости рака простаты. Саратовский научно-медицинский журнал 2015; 11 (3): 345–8).

27. Popkov VM, Shatylko TV, Korolev AYu, et al. PSA Screening Optimization with Artificial Intelligence. Bashkortostan Medical Journal 2015; 10 (3): 232–5. Russian (Попков В.М., Шатылко Т.В., Королев А.Ю. и др. Оптимизация PSA-скрининга с помощью искусственного интеллекта. Мед. вестн. Башкортостана 2015; 10 (3): 232–5).

28. Ershov AV, Kapsargin FP, Berezhnoi AG, et al. Expert systems in the evaluation of uroflogram data. Vestnik Urologii 2018; 6 (3): 12–6. Russian (Ершов А.В., Капсаргин Ф.П., Бережной А.Г. и др. Экспертные системы в оценке данных урофлоуграмм. Вестн. урологии 2018; 6 (3): 12–6).

29. Kapsargin FP, Ershov AV, Zueva LF, et al. The use of neural networks in the choice of treatment for urolithiasis. Omskiy Nauchnyy Vestnik 2015; (1): 68–70. Russian (Капсаргин Ф.П., Ершов А.В., Зуева Л.Ф. и др. Применение нейронных сетей в выборе метода лечения мочекаменной болезни. Омский науч. вестн. 2015; (1): 68–70).

30. Kotsar' AG, Seregin SP, Novikov AV. Automated urologist decision support system for the prediction and prevention of stone formation in urolithiasis. Urology 2013; 20 (2): 16–20. Russian (Коцарь А.Г., Серёгин С.П., Новиков А.В. Автоматизированная система поддержки принятия решений уролога по прогнозированию и профилактике камнеобразования при мочекаменной болезни. Урология 2013; 20 (2): 16–20).

31. Lukianov IV, Soshnikov DV. Information and intellectual system for processing and recording data in the diagnosis and development of treatment tactics in patients with bladder outlet obstruction. In: Actual problems of urology: Materials of the III Congress of urologists of Kazakhstan. Almaty, 2000; 33–6. Russian (Лукьянов И.В., Сошников Д.В. Информационно-интеллектуальная система обработки и учета данных в диагностике и выработке тактики лечения у больных с инфравезикальной обструкцией. В кн.: Актуальные проблемы урологии: материалы III Конгресса урологов Казахстана. Алматы, 2000; с. 33–6).

32. Lukianov IV. Symptoms of the lower urinary tract: prospects of diagnostic and therapeutic measures with the use of artificial intelligence elements. Consilium Medicum 2008; 2 (4): 24–6. Russian (Лукьянов И.В. Симптомы нижних мочевых путей: перспективы диагностических и лечебных мероприятий с применением элементов искусственного интеллекта. *Consilium Medicum* 2008; 2 (4): 24–6).

УДК 616.62–003.7–085.322 (075) Обзор

ДОМАШНИЙ МОНИТОРИНГ ОБЩЕГО АНАЛИЗА МОЧИ ДЛЯ МЕТАФИЛАКТИКИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР)

Г.С. Лебедев *— ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий кафедрой информационных и интернет-технологий, профессор, доктор технических наук; ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, заведующий отделом инновационного развития и научного проектирования;* ***И.А. Шадеркин*** *— ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт цифровой медицины, заведующий лабораторией электронного здравоохранения, кандидат медицинских наук;* ***В.А. Шадеркина*** *— научный редактор урологического информационного портала UroWeb.ru;* ***В.И. Руденко*** *— ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека, доктор медицинских наук;* ***М.А. Газимиев*** *— ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), заместитель директора института урологии и репродуктивного здоровья человека, профессор, доктор медицинских наук.*

HOME MONITORING OF GENERAL URINE TEST FOR METAPHYLACTIC URINARY DISEASE (REVIEW)

G.S. Lebedev *— First Moscow State Medical University (Sechenov University), Head at the Department of Information and Internet Technologies, Professor, DSc; Central Research Institute of Organization and Informatization of Health Care, Head at the Department of Innovative Development and Scientific Design;* ***I.A. Shaderkin*** *— First Moscow State Medical University (Sechenov University), Institute of Digital Medicine, Head at the Laboratory of Electronic Health, PhD;* ***V.A. Shaderkina*** *— Urological Information Portal UroWeb.ru, Scientific Editor;* ***V.I. Rudenko*** *— First Moscow State Medical University (Sechenov University), Professor at the Institute for Urology and Human Reproductive Health, DSc;* ***M.A. Gazimiev*** *— First Moscow State Medical University (Sechenov University), Institute of Urology and Human Reproductive Health, Deputy Director, Professor, DSc.*

Дата поступления — 07.10.2021 г. Дата принятия в печать — 24.11.2021 г.

Лебедев Г.С., Шадеркин И.А., Шадеркина В.А., Руденко В.И., Газимиев М.А. **Домашний мониторинг общего анализа мочи для метафилактики мочекаменной болезни (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (4): 731–737.**

Цель: продемонстрировать возможности телемедицинских технологий в одной нозологии — мочекаменной болезни (МКБ). В статье рассмотрены перспективные и уже доступные в настоящее время технологии удаленного динамического мониторинга пациентов с диагностированной МКБ на основе данных общего анализа мочи по материалам зарубежной (PubMed — 21 источник) и отечественной (eLibrary — 11 источников) литературы, опубликованных в период с 2007 по 2021 г. Поиск осуществлялся по словосочетаниям «мочекаменная болезнь», «дистанционный мониторинг», «мочевой анализатор», «тест-полоски», «pH мочи», «pH-селфи-контроль». Сегодня не существует стандартизированных методов, которые можно было бы предложить пациенту в качестве единого стандарта для домашнего мониторинга при МКБ. Применяющиеся устройства в большинстве случаев обеспечивают хорошую эффективность и простоту использования, что обеспечит повышение доступности медицинской помощи вне зависимости от эпидемиологической ситуации.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, дистанционный мониторинг, pH-селфи-контроль.

Lebedev GS, Shaderkin IA, Shaderkina VA, Rudenko VI, Gazimiev MA. **Home monitoring of general urine test for metaphylactic urinary disease (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (4): 731–737.**

Purpose: of the review is to demonstrate the capabilities of telemedicine technologies in one nosology — urolithiasis. The article discusses both promising and currently available technologies for remote dynamic monitoring of patients with diagnosed urolithiasis based on the data of general urine analysis based on materials from foreign (PubMed — 21 publications) and domestic (eLibrary — 11 publications) literature, published between 2007 and 2021. The search was carried out according to the phrases «urolithiasis», «remote monitoring», «urinary analyzer», «test strips», «urine pH», «pH-selfie-control». Today, there are no standardized methods that could be offered to the patient as a single standard for home monitoring of urolithiasis. The available analyzers, pH meters, diagnostic strips, test strips, collector devices for determining the acidity and density of urine in patients with ICD are characterized by a certain level of error. However, in most cases they provide good performance combined with ease of use. Devices of this type have yet to truly take their place in the market. The introduction of remote technologies into medical practice is already a fait accompli, which, in our opinion, will continue to develop in the coming years.

Key words: urolithiasis, remote monitoring, pH-self-control.

Введение. В широких общественных и научных кругах все чаще подчеркивается резко возросшая актуальность технологий телемедицины и удаленного мониторинга в условиях пандемии COVID-19 и резко возросшей нагрузки на институты здравоохранения [1–3]. В российских условиях значение этой проблемы тяжело переоценить: ряд авторов отмечают растущую потребность в активном мониторинге пациентов на фоне резкого прироста числа пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ) в Российской Федерации: на 35%, или с 635812 до 857701 человека, только за период 2003–2015 гг., что во многом связано с факторами диеты и образа жизни [4–6]. В зарубежной литературе уже отмечаются новые вызовы, которые пандемия COVID-19 ставит в области лечения и метафилактики мочекаменной болезни [7].

Цель обзора — продемонстрировать возможности телемедицинских технологий в одной нозологии — МКБ.

В статье рассмотрены как перспективные, так и уже доступные в настоящее время технологии удаленного динамического мониторинга пациентов с диагностированной МКБ на основе данных общего анализа мочи по материалам зарубежной (Pubmed) и отечественной (eLibrary) литературы. Из зарубежных источников по теме публикации найдены более 78 научных статей, из которых отобраны 21, из отечественных — 11 источников соответственно. Нужно отметить крайне ограниченное число отечественных публикаций по данной теме, что говорит о низкой заинтересованности профессионального врачебного сообщества в дистанционных технологиях, несформированности рынка медицинских изделий для удаленного мониторинга, необходимости методологической проработки данных технологий.

Обзор технологий дистанционного мониторинга общего анализа мочи пациентами в домашних условиях для метафилактики мочекаменной болезни по данным PubMed. В международной базе медицинских публикаций PubMed обращает на себя внимание обзорное исследование, выполненное M. Oyaert и J. Delanghe, «Progress in Automated Urinalysis» [8], которое рассматривает достижения последних лет в технологиях выполнения анализов мочи и отдельно подчеркивает высокую перспективность «карманных»/«домашних» портативных анализаторов, в первую очередь основанных на технологиях считывания колориметрических данных с применением бумажных индикаторных полосок. Подчеркивается крайне высокая потребность в устройствах такого типа, особенно в регионах, где нет легкого доступа к специализированной медицинской помощи [9]. В многочисленных публикациях отмечается весьма высокий уровень перспективности микрофлюидных сенсорных устройств, активно заявляющих о себе в последнее время [10–12].

Относительно последних в базе PubMed выделяется обширная работа «Paper-based assays for urine analysis», подписанная E. Lepowsky и соавт. [13]. Она посвящена использованию микрофлюидных бумажных сенсоров для анализа мочи в оценке состояния пациентов при различных состояниях. Микрофлюидные устройства представляют собой эффективные аналитические устройства закрытого типа, работающие с маленькими объемами жидкостей, газов, полимерными и кристаллическими частицами, что является большим преимуществом из-за малого количества используемых реагентов. Во время исследования можно манипулировать с реагентами, контролировать как последние, так и сам процесс, протекающий в закрытом микрофлюидном модуле, предотвращающем контаминацию извне [14].

В исследовании отмечается, что трансформация всей сферы здравоохранения необходима и неизбежна: госпитально центрированная медицина скоро уступит место проактивной, личностно-центрированной (пациент-ориентированной), с акцентом на индивидуальном благополучии. Однако такой переход может произойти только благодаря научным инновациям. Технологии нового поколения будут ключом к развитию доступного здравоохранения, причем прогнозируется снижение медицинских затрат на его обеспечение. Перспективным решением на фоне этого вызова выглядят низкозатратные технологии мониторинга здоровья: такой подход обеспечивает доступ к эффективному скринингу, анализу и диагностике. Анализ мочи выглядит крайне перспективным ключевым ресурсом для мониторинга здоровья. В отличие от крови, моча легка в заборе и может собираться ежедневно без дискомфорта для пациентов и необходимости в специальном оборудовании. При этом, с их точки зрения, микрофлюидные бумажные сенсоры выглядят наиболее многообещающе в этой перспективной картине. Они демонстрируют равные диагностические возможности со стеклянными и полимерными сенсорами, между тем дешевле в производстве и доступнее для самостоятельного использования пациентами в условиях удаленного мониторинга [13].

При помощи микрофлюидных бумажных тестов может оцениваться такой важный критерий состояния почек, как уровень креатинина, рутинно входящий в набор показателей, рассматриваемых при диагностике и лечении мочекаменной болезни [8, 13]. Уровень экскреции ионов аммония и цитратов в моче может служить критерием нарушения работы почек, включая камнеобразование. Этот показатель также отслеживается с применением микрофлюидных сенсоров для домашнего мониторинга [8, 13].

Ответственный автор — Шадеркина Виктория Анатольевна
Тел.: +7 (926) 0175214
E-mail: viktoriashade@uroweb.ru

Одним из важнейших показателей общего анализа мочи, востребованным в лечении и метафилактике МКБ, признана реакция (pH). На основании этого показателя при проведении консервативной терапии уролитиаза корректируется режим дозировки используемых подкисляющих или же подщелачивающих препаратов. O. Angerri, F. Grases и их коллеги отмечают легкость измерения этого параметра при помощи «домашнего» определения pH мочи, для чего даже введен новый термин «самоконтроль pH» (pH self-control) [15, 16]. O. Angerri и другие авторы описывают систему самоконтроля pH мочи Lit-Control, состоящую из pH-метра, pH-сенсора и pH-буфера, с помощью которой пациенты с МКБ могут эффективно контролировать кислотность мочи и своевременно предпринимать меры по ее коррекции [17, 18, 19], также в своем исследовании авторы сравнили показатели pH, получаемые от Lit-Control, с другими четырьмя коммерческими марками pH-метров, для чего были взяты образцы мочи с pH — 4,66; 5,0; 5,5; 6,0; 7,0; 7,5; 8,0. Показатели достоверности показали превосходство портативного pH-метра Lit-Control по сравнению с другими pH-метрами с уменьшенным разбросом данных и более точными значениями. Корреляционный анализ показал, что значения pH, полученные с помощью pH-метра Lit-Control, были наиболее близки к реальным значениям pH буферов.

S.E. Liebman, J.G. Taylor, D.A. Bushinsky подчеркивают возможность выявления присутствия белка в моче при помощи микрофлюидных бумажных сенсоров, поскольку его наличие является критерием диагностики ряда воспалительных заболеваний, в ряде случаев сопровождающих МКБ, а также нефропатии, которая может быть обратима при своевременном выявлении [20]. Точно так же легок для самостоятельного отслеживания таким методом уровень мочевой кислоты, критически важный для диагностики мочекислых конкрементов [21].

В другом исследовании 2012 г. F. Grases, A. Costa-Bauza, I. Gomila изучали влияние pH мочи на формирование камней различного состава. Он отмечает, что образование кристаллов оксалата кальция в виде моногидрата или дигидрата, по-видимому, не связано с pH мочи, поскольку растворимость этих солей практически не изменяется при физиологических значениях pH мочи. Однако pH мочи <5,5 или >6,0 может вызвать образование кристаллов мочевой кислоты или фосфата кальция, соответственно, что при соответствующих условиях может вызвать развитие камней оксалата кальция. В своей работе F. Grases оценил взаимосвязь между pH мочи и образованием различных типов камней в ретроспективном исследовании с участием 1478 пациентов, у которых определили состав, макроструктуру и микроструктуру камней, а также pH мочи. У пациентов с pH мочи <5,5 присутствовал 50,9% незакрепленных камней моногидрата оксалата кальция. Мы обнаружили, что 34,1 и 41,5% камней дигидрата оксалата кальция присутствовали у пациентов с pH мочи <5,5 и >6,0 соответственно. Инфекционные камни обнаруживались преимущественно у пациентов с pH мочи >6,0 (50,7%). Только папиллярные камни моногидрата оксалата кальция были связаны с pH мочи от 5,5 до 6,0 (43,1%). Моча с pH <5,5 показывает повышенную способность к образованию кристаллов мочевой кислоты, которые могут действовать как гетерогенные ядра кристаллов оксалата кальция. Напротив, моча с pH>6,0 обладает повышенной способностью к образованию кристаллов фосфата кальция, которые могут действовать как гетерогенные ядра кристаллов оксалата кальция. Сосочковые камни оксалата моногидрата были связаны с pH от 5,5 до 6,0, поскольку поврежденный сосочек действует как гетерогенное ядро. Авторы сделали вывод о том, что измерение pH мочи можно использовать для оценки литогенного риска данной мочи [22].

Важную роль в образовании кристаллов в мочевых путях играет зарождение и рост камнеобразующих минералов на поверхности других кристаллических фаз, клеточного материала и иммобилизованных макромолекул. Зарождение и рост кристаллов моногидрата оксалата кальция (мCaO) изучали с использованием метода кинетики постоянного состава в растворе, перенасыщенном по отношению к мCaO (sigma мCaO = 1,44). Обнаружено, что человеческий сывороточный альбумин образует зародыши кристаллов мCaO при иммобилизации на поверхностях гидроксиапатита [23].

Все перечисленные аспекты демонстрируют высокий уровень необходимости в точном и регулярном измерении pH мочи, а также ряда других показателей у пациентов, подверженных риску развития уролитиаза и/или проходящих лечение по этому поводу. Сегодня золотым стандартом считается использование pH-метра со стеклянным электродом, но такие устройства требуют регулярной калибровки и прохождения пользователем специального тренинга, а значит, могут использоваться только профессионалами в условиях медицинского учреждения. Ряд авторов рассматривают портативный электронный мочевой анализатор как альтернативу, доступную для самостоятельного домашнего использования пациентами. Подчеркивается, что такой метод проведения анализа также нивелирует риск неточности результатов из-за несвежести образца мочи. Помимо этого, портативные анализаторы существенно дешевле и не требуют от пользователя продолжительного тренинга или специальных познаний. Вместе с тем авторы работы говорят о недостаточности данных, полученных с помощью бумажных индикаторных полосок, для полноценной диагностики и принятия клинических решений у больных с уролитиазом, однако отмечают, что они могут применяться для самостоятельного мониторинга пациентами в домашних условиях [24].

Авторы другого исследования на примере 100 образцов мочи провели сравнительное исследование pH мочи коммерческими индикаторными тест-полосками трех производителей, а также сравнили эти же образцы с результатами, полученными с помощью измерения электрохимическим pH-метром, признанным золотым стандартом диагностики pH. Точность тест-полосок трех производителей для определения pH была следующей: от 54,8 до 92,8%, от 45 до 97,5%, от 72,2 до 83,3%. Максимальное расхождение его результатов с результатами pH-метра составило только 0,1 пункта pH. Авторы утверждают, что целевой диапазон pH для консервативной терапии МКБ составляет от 6 до 7. Эти результаты показывают, что тестирование с помощью тест-полосок может быть применимо для мониторинга пациентов, получающих терапию с изменением pH с целью ее коррекции. Однако точность устройства, используемого для этой цели, должна быть определена перед использованием [25].

Во многих публикациях отмечается, что наиболее доступным и широко распространенным является

метод проведения анализа мочи с помощью бумажных индикаторных полосок. В исследовании J.E. Abbott, D.L. Miller, W. Shi, результаты которого опубликованы в 2017 г. изданием «Investigative and clinical urology», пациентам с диагностированным нефролитиазом предоставлялось по три стерильных контейнера и три бумажных индикатора для самостоятельного тестирования реакции мочи (pH) параллельно со сбором суточной мочи для клинического исследования. Больным была дана инструкция провести тестирование с бумажным индикатором мочи от трех первых опорожнений мочевого пузыря в сутках. Далее фото бумажных индикаторов в первую минуту после выполнения теста, снабженные пометками времени и даты, отправляли специалисту медучреждения по электронной почте, который определял на их основании pH каждого образца. В свою очередь, pH образцов суточной мочи определялся сторонней коммерческой лабораторией при помощи откалиброванного pH-метра. Результаты самостоятельного тестирования считались валидными в том случае, если расхождение результатов с показателями pH-метра не превышало 0,5 пункта pH. Добровольное информированное согласие на участие в исследовании подписали 43 человека, однако, как отмечают авторы, только 17 из них предоставили как результаты самотестирования при помощи бумажных индикаторов, так и образцы суточной мочи. У 59% (10 человек из 17) пациентов результаты самостоятельного тестирования находились в пределах 0,5 пунктов расхождения с результатами pH-метра (рисунок) [26].

По графику Бланда — Альтмана среднее расхождение между показателями бумажных индикаторов и pH-метра составило –0,22, что демонстрирует небольшое отрицательное смещение для бумажных индикаторов. Таким образом, если принять, что выборка участников исследования репрезентативна для всей популяции с МКБ, 95% пациентов с МКБ будут иметь результаты анализа pH мочи с бумажным индикатором в пределах 1 пункта pH выше и 1,5 пункта pH ниже результата анализа реакции суточной мочи с применением pH-метра.

Как подчеркивают авторы исследования, отслеживание реакции мочи важно не только для корректировки консервативного лечения, но и для предупреждения рецидивирования МКБ у некоторых популяций пациентов с МКБ. Тесты с бумажными индикаторами представляют собой, по их мнению, недорогой и удобный способ мониторинга pH мочи в домашних условиях.

В исследовании 2016 г. «Robust dipstick urinalysis using a low-cost, micro-volume slipping manifold and mobile phone platform» G.T. Smith, N. Dwork, S.A. Khan предлагают способ решения проблемы с точностью тестов, выполняемых при помощи индикаторных полосок. В работе они представляют новое устройство — автоматический «коллектор», который должен считывать данные с индикаторной полоски, записывать их на видео, выдавать интерпретацию, а после этого при помощи совместимого программного обеспечения передавать результат врачу [27].

С учетом подозрений относительно точности бумажных индикаторов следует понимать, что проблема здесь лежит не в самих тестах: анализ мочи с бумажными индикаторными полосками часто используется в медучреждениях первичного звена с целью проведения простого и эффективного скрининга множества состояний. К сожалению, из-за частых случаев некорректного использования большинство врачей предпочитают работать только с результатами анализов, взятых подготовленным медперсоналом, что обычно означает отправку образцов мочи в лаборатории. Это, в свою очередь, ведет к среднему ожиданию в 1–3 дня при том, что сам тест может быть выполнен за минуты.

По утверждению авторов, устройство-«коллектор» может использоваться дома и предоставлять при этом достоверные результаты. Следовательно, это снизит нагрузку на медицинские учреждения, так что они смогут уделять больше внимания пациентам из групп высокого риска. Пациенты, со своей стороны, смогут выполнять тесты в комфортных домашних условиях более часто и просто. Бóльшую часть устройства-«коллектора» занимает затемненная акриловая ко-

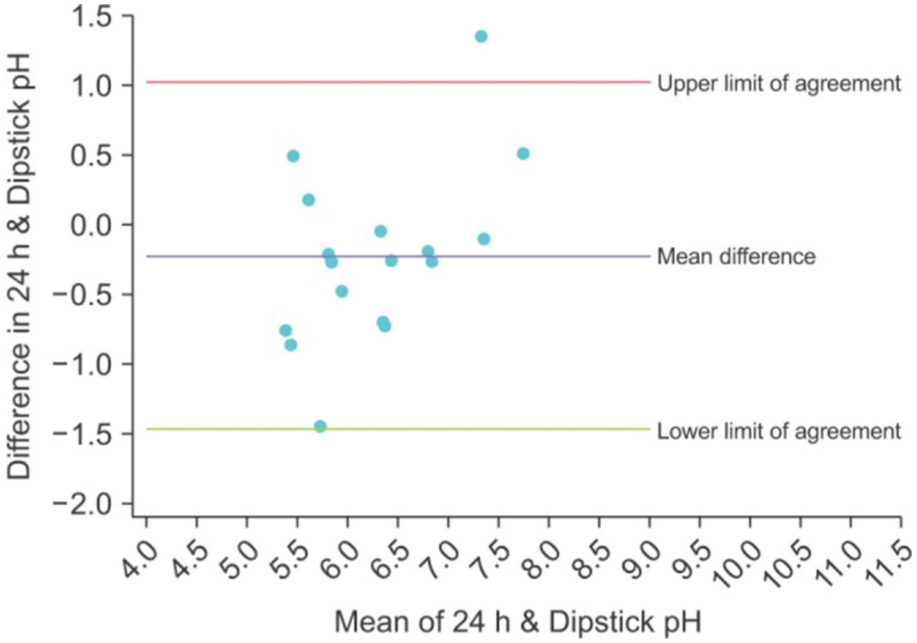


График Бланда — Альтмана, сравнивающий среднее значение трех показаний pH индикаторной полоски с одновременным pH мочи за 24 часа [26]

робка. Подчеркивается, что интерпретация цветовой шкалы бумажных индикаторных причин является важнейшей проблемой, снижающей точность результатов анализа: часто необходимо ориентироваться в оттенках одного и того же цвета, что в принципе невозможно для людей с дальтонизмом и сложно в некоторых условиях освещенности. Темный бокс нивелирует этот фактор. Вместе с тем необходимо отметить, что сам алгоритм использования предлагаемого устройства требует от пациента как минимум шести последовательных шагов от подготовки образца мочи до съемки видео при помощи мобильного устройства и последующей его передачи в компьютерную программу. Можно предположить, что для некоторых пациентов такая протяженная последовательность действий окажется фактором дискомфорта, снижающим комплаентность [27].

Обзор технологий дистанционного мониторинга общего анализа мочи пациентами в домашних условиях для метафилактики мочекаменной болезни по данным eLibrary.ru. Число отечественных исследований на тему, проиндексированных в РИНЦ и входящих в онлайн-базу Elibrary.ru, относительно невелико. В метафилактике литогенеза крайне важным для пациентов может быть значение целевых значений pH и других показателей мочи с целью их динамического отслеживания и корректировки, а также соблюдение определенных правил образа жизни, в частности питания. По этой причине российские ученые рекомендуют прибегнуть к дистанционному мониторингу показателей мочи при помощи портативного мочевого анализатора и заполнению анкеты стереотипа питания, с помощью которых повышается возможность контроля МКБ [28, 29]. В пример приведено российское устройство «ЭТТА АМП-01», дающее пациентам возможность выполнять в домашних условиях общий анализ мочи с определением стандартных 11 параметров (кислотность [pH], аскорбиновая кислота, билирубин, глюкоза, кетоновые тела, нитриты, белок, уробилиноген, эритроциты, лейкоциты, удельный вес), пребывая под онлайн-наблюдением врача-уролога в дистанционном режиме. Эффективность мониторинга в данном исследовании оценивалась в контексте проведения литолитической терапии у больных с конкрементами мочекислого типа. Необходимо отметить небольшую выборку исследования: в нем рассматривались данные 12 больных — 7 мужчин и 5 женщин от 28 до 47 лет (средний возраст — 34,8 года) с мочекислыми конкрементами от 7 до 17 мм. Всего за время проведения исследования были получены и проанализированы 1236 результатов общего анализа мочи и выданы около 63 рекомендаций. В зависимости от установленного pH мочи и массы тела пациента подбиралась дозировка литолитического препарата. Пациентам было рекомендовано выпивать поддерживать pH мочи на уровне 6,5–7,0. Для отслеживания этого и других показателей им на срок 9 недель были выданы портативные анализаторы «ЭТТА АМП-01». С помощью портативного анализатора «ЭТТА АМП-01» пациенты несколько раз в день выполняли общий анализ мочи, а затем передавали его показатели через мобильное приложение NetHealth.ru на дистанционно-консультативный портал. Поступавшую таким образом информацию обрабатывала диспетчерская служба, собранная из врачей-урологов. В случае негативного изменения параметров мочи врач связывался с больным для проведения консультации по телефону или посредством видеоконференцсвязи. Пациенты получали рекомендации по корректированию диеты и факторов образа жизни, а также увеличению/уменьшению дозировки препарата. При возникновении клинически значимых изменений в анализе мочи им предписывался визит в лечебное учреждение для очной консультации [28].

В базе eLibrary также представлена работа И. А. Шадеркина и соавт. «Диагностическая ценность портативного анализатора мочи «ЭТТА АМП-01» как инструмента самостоятельного мониторинга в mHealth и при скрининге в первичном звене медицинской помощи», опубликованная в журнале «Экспериментальная и клиническая урология» в 2015 г. [30]. При этом под mHealth понимались предоставление медицинской помощи и контроль здорового образа жизни человека с использованием беспроводных, телекоммуникационных технологий и мобильных устройств [31]. Авторы поставили перед собой цель определить диагностическую ценность отечественного анализатора на тест-полосках как инструмента пациент-центрированной урологии и mHealth. Для этого сравнивались результаты анализа мочи, выполненные с помощью «ЭТТА АМП-01», и стандартного лабораторного обследования: клинического лабораторного автоматического анализатора мочи «Arkray Aution Max AX-4280» на тест-полосках «Akray Aution Sticks 10EA», клинического автоматического анализатора осадка мочи «Sysmex UF 1000i» (флуоресцентная проточная цитометрия), а также микроскопии осадка мочи. Результаты на обоих считывались по принципу отражательной фотометрии. Определялось содержания в моче белка, уробилиногена, эритроцитов, лейкоцитов, кетоновых тел, глюкозы и нитритов. Всего в исследовании использовались 109 образцов мочи пациентов с различными урологическими заболеваниями до или после проведения хирургического лечения. Авторы отметили высокую прогностическую ценность и точность измерений, выполненных с помощью портативного устройства, что делает использование анализатора эффективным для скрининга, мониторинга различных состояний в урологии, включая метафилактику МКБ [30].

Урологами из Санкт-Петербурга было разработано приложение «Мочекаменная болезнь», в структуре которого имеются разделы: 1) «Пройти тест» (персонализированный расчет риска рецидива и получение соответствующих рекомендаций по ROKS-номограмме); 2) «Вода» (с возможностью напоминания о необходимости выпить воду с автоматической регистрацией количества выпитого в журнал); 3) «Еда» (справочная информация по содержанию в основных продуктах питания кальция, оксалатов, пуринов, белка, цитрата, а также по количеству калорий); 4) «Мой врач» (в будущем эта опция позволит в режиме онлайн связываться с лечащим врачом); 5) «Обратная связь» (в случае если пациент не нашел необходимый продукт либо имеет вопрос, этот раздел для него). Авторы считают, что приложение «Мочекаменная болезнь» на русском языке для смартфонов может быть рекомендовано пациентам с МКБ для повышения эффективности мер метафилактического характера [32].

Перспективы внедрения телемедицинских технологий в клиническую практику при МКБ. Моча может считаться самым легко получаемым субстратом для проведения исследований, в необходимых объемах и без специального оборудования. Она также в большинстве случаев легка в утилизации, поскольку не рассматривается как субстанция, несущая риск инфекции или биологическую угрозу.

В настоящее время не существует стандартизированных методов, которые можно было бы предложить пациенту в качестве единого стандарта для домашнего мониторинга при МКБ. Вместе с разработкой более доступных, дешевых и легких в использовании микрофлюидных бумажных сенсоров может измениться сам устоявшийся подход к проведению лабораторных исследований. Такие диагностические средства уже продемонстрировали высокую точность, сопоставимую со стандартно используемыми в клинической практике анализаторами.

Критическим фактором для внедрения сенсоров в широкую практику будет их нацеленность на неподготовленного пользователя. Устройство должно требовать минимального объема научных и/или технических познаний от пользователя, или же необходимые для его корректного применения знания должны интуитивно приобретаться во время самого использования. Для проведения тестов с устройством также необходим минимальный объем тренинга на всех этапах исследования: подготовки образца мочи и самого устройства, протокола тестирования, действий после его проведения и ухода за устройством в то время, когда оно не используется. В большинстве случаев микрофлюидные тесты на основе бумаги обеспечивают хорошую эффективность в сочетании с простотой использования. В то же время необходимо отметить, что сегодня устройствам такого типа только предстоит по-настоящему занять свое место на рынке.

Отмечается определенный уровень погрешности тестов с индикаторными полосками, наиболее доступных сегодня как в России, так и за рубежом, однако ряд авторов (G.T. Smith, J.E. Abbott) объясняют это «человеческим фактором» и неоднородностью условий, в которых производится интерпретация результата.

Электронным портативным анализаторам, подобным предложенному F. Grases, а также устройствам для повышения комфортности и точности использования бумажных индикаторов, как в работе G.T. Smith, сегодня предстоит миновать фазу прототипа и выйти в рутинное использование, потому о формах отчета пациентов при их использовании пока не приходится говорить. Микрофлюидные анализаторы равным образом должны занять свою нишу на рынке, включая рынок домашнего мониторинга. Не исключено, что стремительный переход к дистанционным технологиям во многих сферах жизни, обусловленный пандемией COVID-19, подстегнет их дальнейшее развитие.

Что касается отечественного анализатора «ЭТТА АМП-01», полная автоматизация передачи данных через мобильное приложение с прямым выходом на лечащего врача полностью нивелирует необходимость в выборе формы отчетности.

Не всегда решенным остается вопрос мотивации пациентов с МКБ заниматься мониторингом своего состояния — выполнять общий анализ мочи для контроля показателей pH, плотности, уровня лейкоцитов и лейкоцитарной эстеразы, рекомендации врача по питанию, образу жизни. Интеллектуальный уровень пациентов не должен становиться препятствием для обучения обращения с приборами, анализаторами и тест-системами.

Дистанционный мониторинг показателей мочи у пациентов с МКБ представляет телемедицинскую услугу, и в целом врачи, приступая к этой практике или подобным ей, сталкиваются с теми же сложностями, что и при внедрении других технологий дистанционного здравоохранения, поэтому возможности телемедицины по-прежнему используются в урологии не в полную силу. Авторами статьи на протяжении последних 10 лет проводился анализ применения телекоммуникационных технологий в рамках специальности урологии. Для оценки барьеров, препятствующих достаточному внедрению телекоммуникационных новшеств в урологии, были рассмотрены исследования об использовании средств телемедицины в других областях. Удалось установить, что со стороны врачей главными препятствиями к внедрению новых технологий являются банальная техническая неграмотность, нежелание менять привычный уклад работы и неуверенность в финансовых аспектах применения предлагаемых технических средств. При этом, когда методы телемедицины использовались, они показывали себя безопасными и эффективными, вызывая удовлетворенность как врачей, так и пациентов [1–3, 28–30].

Подчеркивается также, что в процессе внедрения телекоммуникационных технологий врачам следует проявлять терпение и при необходимости «проводить пациентов за руку», чтобы те могли комфортно адаптироваться к новому формату взаимодействия. Таким образом, центральное место занимает вопрос предварительного тренинга пациентов.

Практически во всех публикациях обращается внимание на важность прохождения диагностическими тестами контроля качества с минимальными требованиями к технической поддержке. Все используемые устройства должны быть предварительно откалиброваны, а необходимые материалы, такие как индикаторные полоски, легко и стабильно доступны. Кроме того, следует периодически сверять получаемые в домашних условиях результаты, чтобы убедиться в корректности данных удаленного мониторинга. При необходимости пациентам должны предоставляться все нужные материалы для проведения технического обслуживания используемых устройств, а возникающие проблемы должны решаться в дистанционном режиме при минимальном стороннем участии. Благодаря простоте в использовании устройств с бумажными индикаторными полосками и легкой утилизации расходных материалов большинство этих пунктов не представляют серьезной проблемы.

Выводы:

1. Внедрение в медицинскую практику дистанционных технологий — уже свершившийся факт, который, по нашему мнению, в ближайшие годы продолжит свое развитие. Факторами, обусловливающими чрезвычайную актуальность внедрения на отечественной территории технологий удаленного мониторинга, включая состояние больных МКБ, можно считать большие расстояния между населенными пунктами в Российской Федерации; сокращение затрат пациентов на проезд; сложность получения узкоспециализированной медицинской помощи; «отказ» системы здравоохранения от диспансеризации пациентов с отдельными заболеваниями; широкие возможности интернета и современных технологий; высокая востребованность у населения страны получения качественной медицинской информации.
2. В качестве первоочередных рекомендаций для внедрения технологий телемониторинга с целью метафилактики МКБ можно назвать проработку финансовых и законодательных аспектов — в частности, программ обеспечения клиник и пациентов портативными мочевыми анализаторами, индикаторными полосками и программным обеспечением для произведения анализа.
3. Необходимо проведение отечественных клинических исследований по применению дистанционных технологий при различных состояниях, включая мочекаменную болезнь.
4. Разработка отечественными производителями собственный решений для дистанционного мони-

торинга пациентов — приборов, анализаторов, тест-систем, мобильных приложений и т. д.

5. В преодолении инертности системы помогут образовательные мероприятия для врачей, разъясняющие преимущества использования дистанционных технологий мониторинга.

6. Обращает на себя внимание необходимость развития оценки и контроля качества медицинской помощи, оказываемой при помощи дистанционных технологий.

7. Подобные меры особенно важны с учетом сохраняющейся угрозы распространения нового коронавируса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

References (Литература)

1. Lebedev GS, Shaderkin IA, Fomina IV, et al. The Internet of Medical Things: the first steps to systematize. Journal of Telemedicine and e-Health 2017; (3): 128–36. Russian (Лебедев Г. С., Шадеркин И. А., Фомина И. В. и др. Интернет медицинских вещей: первые шаги по систематизации. Журнал телемедицины и электронного здравоохранения 2017; (3): 128–36).

2. Shaderkin IA, Lebedev GS, Perhov VI. Application of e-healthcare to implement patient-centered urological care. Journal of Telemedicine and e-Health 2018; 4 (1-2): 3–8. Russian (Шадеркин И. А., Лебедев Г. С., Перхов В. И. Применение электронного здравоохранения для реализации пациент-центрированной урологической помощи. Журнал телемедицины и электронного здравоохранения 2018; 4 (1-2): 3–8).

3. Ivanov AA. Telemedicine Solutions for Home Instrumental Diagnosis in a Patient in Pandemic Conditions. Journal of Telemedicine and e-Health 2021; 7 (1): 25–34. Russian (Иванов А. А. Телемедицинские решения для инструментальной диагностики на дому у пациента в условиях пандемии. Журнал телемедицины и электронного здравоохранения 2021; 7 (1): 25–34).

4. Kaprin AD, Apolikhin OI, Sivkov AV, et al. Analysis of uronephrological morbidity and mortality in the Russian Federation for the period 2002–2014 according to official statistics. Experimental and Clinical Urology 2016; (3): 4–13. Russian (Каприн А. Д., Аполихин О. И., Сивков А. В. и др. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2002–2014 гг. по данным официальной статистики. Экспериментальная и клиническая урология 2016; (3): 4–13).

5. Davidov MI, Dremin YeI, Nikonova OYe, et al. Epidemiology of urolithiasis in the Perm Territory: results of a 30-year study. Experimental and Clinical Urology 2019; (3): 4–10. Russian (Давидов М. И., Дремин Е. И., Никонова О. Е. и др. Эпидемиология мочекаменной болезни в Пермском крае: результаты 30-летнего изучения. Экспериментальная и клиническая урология 2019; (3): 4–10).

6. Skolarikos A, Straub M, Knoll T, et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. Eur Urol 2015; 67 (4): 750–63.

7. Hiller SC, Dauw CA, Ghani KR. Kidney Stone Care and the COVID-19 Pandemic: Challenges and Opportunities. J Urol 2020; 204 (6): 1122–4.

8. Oyaert M, Delanghe J. Progress in Automated Urinalysis. Ann Lab Med 2019; 39 (1): 15–22.

9. Lee DS, Jeon BG, Ihm C, et al. A simple and smart telemedicine device for developing regions: a pocket-sized colorimetric reader. Lab Chip 2011; (11): 120–6.

10. Yetisen AK, Akram MS, Lowe CR. Paper-based microfluidic point-of-care diagnostic devices. Lab Chip 2013; (13): 2210–51.

11. Jalal UM, Jin GJ, Shim JS. Paper-plastic hybrid microfluidic device for smartphone-based colorimetric analysis of urine. Anal Chem 2017; 89 (24): 13160–6.

12. Hosseini SA, Zanganeh S, Akbarnejad E, et al. Microfluidic device for label-free quantitation and distinction of bladder cancer cells from the blood cells using micro machined silicon based electrical approach; suitable in urinalysis assays. J Pharm Biomed Anal 2017; (134): 36–42.

13. Lepowsky E, Ghaderinezhad F, Knowlton S, et al. Paper-based assays for urine analysis. Biomicrofluidics 2017; 11 (5): 051501.

14. Rodchenkova V, Shahnovich I. Microfluidic chips are a designer for the developer. Dolomite Solutions. Analytics 2017; 34 (3): 60–9. Russian (Родченкова В., Шахнович И. Микрофлюидные чипы — конструктор для разработчика. Решения компании Dolomite. Аналитика 2017; 34 (3): 60–9).

15. Angerri O, Pascual D, Haro J, et al. Comparative study between a medical device and reagent dipsticks in measuring pH. Arch Esp Urol 2020; 73 (6): 546–53.

16. Grases F, Rodriguez A, Berga F, et al. A new device for simple and accurate urinary pH testing by the Stone-former patient. Springerplus 2014; (3): 209.

17. Cuñé J, Fernández X, Carné X, et al. Pilot study of the usability and functionality of a smart ph meter and a mobile medical application for urine pH monitoring. Arch Esp Urol 2021; 74 (7): 692–8.

18. Angerri O, Pascual D, Haro J, et al. Comparative study between a medical device and reagent dipsticks in measuring pH. Arch Esp Urol 2020; 73 (6): 546–53.

19. De Coninck V, Keller EX, Rodríguez-Monsalve M, et al. Evaluation of a portable urinary pH meter and reagent strips. J Endourol 2018; 32 (7): 647–52. DOI: 10.1089/end. 2018.0202.

20. Liebman SE, Taylor JG, Bushinsky DA. Uric acid nephrolithiasis. Curr Rheumatol Rep 2007; 9 (3): 251–7.

21. Söhnel O, Grases F. Supersaturation of body fluids, plasma and urine, with respect to biological hydroxyapatite. Urol Res 2011; 39 (6): 429–36.

22. Grases F, Costa-Bauza A, Gomila I. Urinary pH and renal lithiasis. Urol Res 2012; 40 (1): 41–6.

23. Wu W, Gerard DE, Nancollas GH. Nucleation at surfaces: the importance of interfacial energy. J Am Soc Nephrol 1999; 10 (14): S355–8.

24. Kwong T, Robinson C, Spencer D. Accuracy of urine pH testing in a regional metabolic renal clinic: is the dipstick accurate enough? Urolithiasis 2013; 41 (2): 129–32.

25. Desai RA, Assimos DG. Accuracy of urinary dipstick testing for pH manipulation therapy. J Endourol 2008; 22 (6): 1367–70.

26. Abbott JE, Miller DL, Shi W. Optimization of urinary dipstick pH: Are multiple dipstick pH readings reliably comparable to commercial 24-hour urinary pH? Investig Clin Urol 2017; 58 (5): 378–82.

27. Smith GT, Dwork N, Khan SA. Bowden Robust dipstick urinalysis using a low-cost, micro-volume slipping manifold and mobile phone platform. Lab Chip 2016; 16 (11): 2069–8.

28. Prosyannikov MYu, Shaderkin IA, Konstantinova OV, et al. Remote monitoring of the general urine analysis indicators in the treatment of urinary acid urolithiasis patients with citrate mixtures. Urology 2019; (3): 60–5. Russian (Просянников М. Ю., Шадеркин И. А., Константинова О. В. и др. Дистанционный мониторинг показателей общего анализа мочи при лечении цитратными смесями пациентов с мочекислым уролитиазом. Урология 2019; (3): 60–5).

29. Prosyannikov MYu, ShadYorkin IA, Konstantinova OV, et al. Online assessment of nutrition stereotype in urolithiasis. Journal of Telemedicine and e-Health 2017; (1): 18–21. Russian (Просянников М. Ю., Шадеркин И. А., Константинова О. В. и др. Онлайн-оценка стереотипа питания при мочекаменной болезни. Журнал телемедицины и электронного здравоохранения 2017; (1): 18–21).

30. Shaderkin IA, Vladzimirskiy AV, Voytko DA, et al. Diagnostic value of the portable urine analyzer “ETTA AMP-01”, as a self-monitoring tool in mHealth and in primary care screening. Experimental and Clinical Urology 2015; 7 (4): 22–6. Russian (Шадеркин И. А., Владзимирский А. В., Войтко Д. А. и др. Диагностическая ценность портативного анализатора мочи «ЭТТА АМП-01» как инструмента самостоятельного мониторинга в mHealth и при скрининге в первичном звене медицинской помощи. Экспериментальная и клиническая урология 2015; 7 (4): 22–6).

31. Shaderkin IA, Tsoy AA, Sivkov AV, et al. mHealth new opportunities for developing telecommunications technologies in healthcare. Experimental and Clinical Urology 2015; 7 (2): 142–8. Russian (Шадеркин И. А., Цой А. А., Сивков А. В. и др. mHealth новые возможности развития телекоммуникационных технологий в здравоохранении. Экспериментальная и клиническая урология 2015; 7 (2): 142–8).

32. Gadzhiev NK, Brovkin SS, Grigorev VE, et al. Metaphylactics of urolithiasis: a new look, a modern approach, mobile implementation. Urology 2017; (1): 124–9. Russian (Гаджиев Н. К., Бровкин С. С., Григорьев В. Е. и др. Метафилактика мочекаменной болезни: новый взгляд, современный подход, мобильная реализация. Урология 2017; (1): 124–9).

УДК 616.24–008.4-07-08 Клинический случай

ЛЕГОЧНЫЙ АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ПРОТЕИНОЗ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Т. Г. Шаповалова *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, профессор, доктор медицинских наук;* ***А. Ю. Рябова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, доцент, доктор медицинских наук;* ***М. М. Шашина*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, доцент, кандидат медицинских наук;* ***З. В. Межидова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ординатор кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии.*

PULMONARY ALVEOLAR PROTEINOSIS (CLINICAL CASE)

T. G. Shapovalova *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Professor at the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Professor, DSc;* ***A. Yu. Ryabova*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Professor at the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Assistant Professor, DSc;* ***M. M. Shashina*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant Professor at the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Assistant Professor, PhD;* ***Z. V. Mezhidova*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Resident at the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology.*

Дата поступления — 09.03.2020 г. Дата принятия в печать — 24.11.2021 г.

Шаповалова Т. Г., Рябова А. Ю., Шашина М. М., Межидова З. В. **Легочный альвеолярный протеиноз (клинический случай). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (4): 738–741.**

В статье представлено клиническое наблюдение пациента с легочным альвеолярным протеинозом, редким интерстициальным заболеванием из группы болезней накопления. Клинический случай демонстрирует сложности, возникающие при диагностике этого заболевания, в том числе дифференциальной диагностике с пневмонией вследствие отсутствия патогномоничных клинических и компьютерно-томографических симптомов. Рассмотрены варианты лечебной тактики. Повышение осведомленности врачей об этой нозологии будет способствовать своевременной его диагностике и лечению.

Ключевые слова: легочный альвеолярный протеиноз, клинико-рентгенологические особенности, лечебная тактика.

Shapovalova TG, Ryabova AYu, Shashina MM, Mezhidova ZV. **Pulmonary alveolar proteinosis (clinical case). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (4): 738–741.**

The goal is to present a clinical observation of a patient with pulmonary alveolar proteinosis, a rare interstitial disease from the accumulation disease group. The clinical case demonstrates the difficulties in diagnosing this disease due to the absence of pathognomonic clinical and computed tomographic symptoms, the need for differential diagnosis with pneumonia. Variants of treatment tactics are considered. Raising the awareness of doctors about this nosology will contribute to its timely diagnosis and treatment.

Key words: pulmonary alveolar proteinosis, clinical and radiological features, treatment tactics.

Введение. Актуальность работы обусловлена недостаточной информированностью врачей о легочном альвеолярном протеинозе (ЛАП), что приводит к его поздней диагностике. ЛАП относится к редким диффузным интерстициальным заболеваниям легких, его распространенность составляет 3,7–6,2 случая на 1 млн человек [1]. Сведения об ЛАП представлены в основном отдельными клиническими наблюдениями и обзорами [2]. Основное патогенетическое значение при ЛАП принадлежит снижению клиренса сурфактанта. Выделяют три варианта его аккумулирования в альвеолах: врожденный, вторичный и аутоиммунный, причем последний составляет более 90 % всех случаев [3]. Эта форма связана с активацией иммуноглобулинов класса G к гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору (ГМ-КСФ) и уменьшению количества функциональных альвеолярных макрофагов. аутоиммунной формой заболевания чаще встречается у мужчин в возрасте от 39 до 51 года. Самой редкой формой ЛАП (1 % случаев) является врожденная, связанная с мутациями в белках-рецепторах ГМ-КСФ. Выделяют также вторичную форму ЛАП, при которой антитела к ГМ-КСФ не выявляются. Этот вариант ЛАП развивается у пациентов с гемобласто-

Ответственный автор — Шаповалова Татьяна Германовна
Тел.: +7 (927) 1958499
E-mail: t.g.shapovalova@gmail.com

зами и первичными иммунодефицитами и составляет примерно 4–6 % [3].

Цель — демонстрация клинического наблюдения пациента с легочным альвеолярным протеинозом, редкой диффузной интерстициальной патологией из группы болезней накопления.

Получено информированное согласие пациента на публикацию данных из истории болезни.

Описание клинического случая. Трудности диагностики и особенности течения ЛАП демонстрирует наше клиническое наблюдение. В пульмонологическое отделение ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 8» был госпитализирован пациент 41 г. с жалобами на кашель с отделением умеренного количества слизистой мокроты в течение дня, одышку при быстрой ходьбе, подъеме на третий этаж. Проживает в городе. Из анамнеза известно, что с 2017 г. несколько раз госпитализировался в терапевтические стационары города с диагнозом «Внебольничная двусторонняя пневмония» с положительным эффектом на фоне антибактериальной терапии. За последний год периодически отмечал подъемы температуры тела до 38 ºС, появление одышки при быстрой ходьбе, подъеме по лестнице. При выполнении флюорографического обследования в феврале 2019 г. (рис. 1) выявлены инфильтративные двусторонние изменения в легких. Госпитализирован в терапевтическое отделение. Изменения в легочной ткани были расценены сначала как пневмонические, однако положительной динамики на фоне антибактериальной терапии получено не было.

При выполнении компьютерной томографии легких обнаружены множественные участки «матового стекла» и консолидации легочной ткани, расположенные как субплеврально, так и центрально, без признаков снижения легочных объемов (рис. 2). Заподозрена идиопатическая интерстициальная пневмония и для верификации диагноза рекомендована биопсия легких. В ноябре 2019 г. выполнена видеоторакоскопия с атипичной резекцией верхней доли левого легкого и биопсией лимфоузла средостения. Гистологическое исследование выявило в просветах части альвеол эозинофильный материал, тонкие межальвеолярные перегородки, с наличием крахмальных телец, в лимфатическом узле — очаговую пролиферацию гистиоцитов (рис. 3). Заключение гистологического исследования: легочный альвеолярный протеиноз.

При поступлении в пульмонологический стационар в январе 2020 г. общее состояние пациента было расценено как удовлетворительное. Пациент эпизодически курит около 25 лет. Работал на нефтеперерабатывающем заводе в течение 17 лет. С детских лет страдал сезонной бронхиальной астмой, сенсибилизирован к пыльце деревьев. Регулярной поддерживающей противоастматической терапии не получал. В анамнезе пищевая аллергия на рыбу по типу крапивницы, отека Квинке. В 2017 г. выявлен сахарный диабет II типа, уровень гликированного гемоглобина менее 6,5 % достигнут. Повышенного питания (ожирение I степени): индекс массы тела 33,2 кг/м². Частота дыхания — 16 в мин. Грудная клетка правильной формы. При аускультации легких дыхание ослабленное везикулярное. Сатурация в покое 93 %. Выраженность одышки по шкале mMRS (modified Medical Research Council) составила 1 балл. Гемодинамические показатели удовлетворительные. Общий анализ крови без патологии. В биохимическом анализе отмечено умеренное повышение лактатдегидрогеназы до 250 Ед./л. При фибробронхоскопии выявлены признаки эндобронхита I степени. При выполнении спирометрии нарушений функции внешнего дыхания не обнаружено. При проведении теста с 6-минутной ходьбой выявлена десатурация до 85 %, субъективно переносимость физической нагрузки пациент оценивал по шкале Борга на 12 бал-

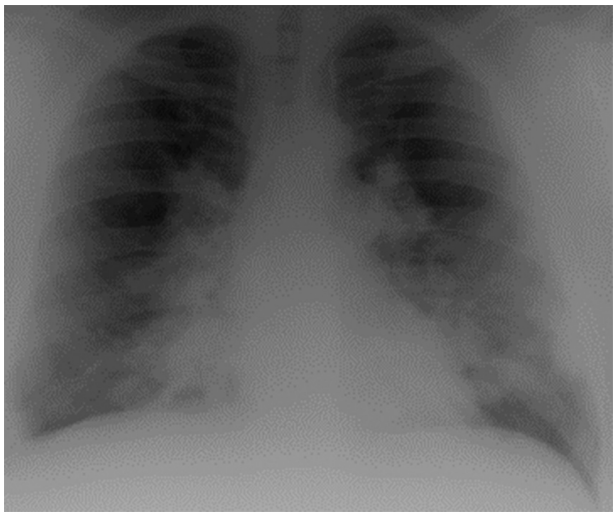
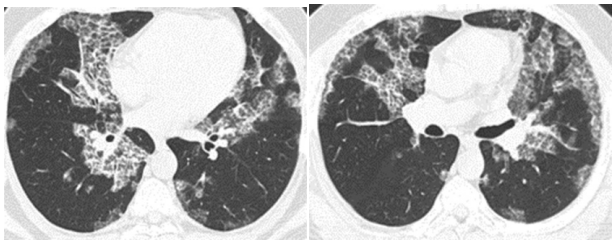


Рис. 1. Пациент 41 г. Флюорограмма в прямой проекции: инфильтративные двусторонние изменения в легочной ткани



А Б

Рис. 2. Пациент 41 г. Компьютерно-томографический срез легких:
А — множественные участки «матового стекла» и консолидации легочной ткани, расположенные как субплеврально, так и центрально, без признаков снижения легочных объемов; Б — симптом «сумасшедшей исчерченности» (crazy-paving sign)

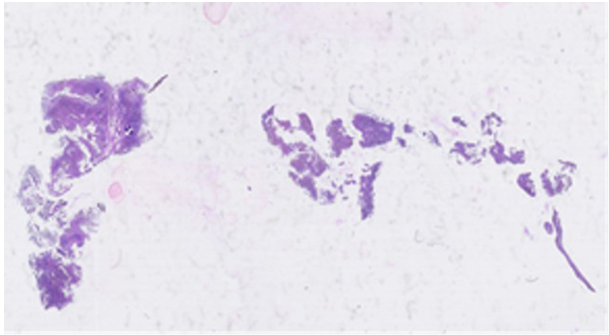


Рис. 3. Легочный альвеолярный протеиноз. В просветах части альвеол зернистый эозинофильный материал, межальвеолярные перегородки тонкие, обычного строения, встречаются крахмальные тельца

лов, пройденная дистанция составила 535 м (при должной длине — 603 м). Электрокардиограмма: ритм синусовый, блокада правой ветви левой ножки пучка Гиса. Допплер-эхокардиография признаков декомпенсации кровообращения не выявила, систолическое давление в легочной артерии, фракция выброса левого желудочка в пределах нормы.

Обсуждение. У данного пациента больше данных, свидетельствующих об аутоиммунном варианте ЛАП, поскольку гематологические и иммунодефицитные заболевания у него не были диагностированы, а врожденные варианты ЛАП обычно манифестируют в раннем детском возрасте [4]. Этиология ЛАП неизвестна, тем не менее обсуждается роль курения, воздействия факторов окружающей среды, включая кремнезем, тальк, цемент, каолин, алюминий, титан, индий и целлюлозу [4]. Индекс курящего человека у нашего пациента был менее 10. В течение ряда лет он имел профессиональный контакт с такими веществами, как пары этанола, нефтяные пары, эфиры, однако мы не нашли в литературе сведений о возможной связи развития ЛАП с воздействием этих веществ. Основные симптомы ЛАП — одышка и кашель [3]. Лихорадка может быть проявлением как аутоиммунного варианта ЛАП, так и вторичной инфекции. Кровохарканье, лихорадка и боль в груди — редкие симптомы при аутоиммунном ЛАП, при их наличии необходим дифференциальный диагноз [5]. Обычно заболевание прогрессирует медленно [1], но описаны и быстропрогрессирующие варианты течения [3]. У пациентов с ЛАП возможно развитие оппортунистических инфекций, в том числе бактериальных пневмоний [3]. У нашего пациента до установления диагноза на протяжении нескольких лет диагностировались внебольничные пневмонии, разрешавшиеся на фоне антибактериальной терапии.

Диагностическое значение биомаркеров для диагностики ЛАП неоднозначно. Так, уровень лактатдегидрогеназы повышался у половины пациентов с ЛАП [3], что наблюдалось и в нашем случае. Однако наиболее клинически значимым в настоящее время считается увеличение содержания антител к ГМ-КСФ более 2,8 мкг/мл [6]. Бронхоскопия со взятием жидкости бронхоальвеолярного лаважа является золотым стандартом диагностики ЛАП и у 75 % пациентов позволяет подтвердить диагноз, не прибегая к открытой биопсии легких [7]. Жидкость бронхоальвеолярного лаважа при ЛАП — это маслянистая, молочно-белая, непрозрачная субстанция, которая при отстаивании образует белый осадок [8]. При цитологическом исследовании жидкости бронхоальвеолярного лаважа обнаруживаются крупные пенистые макрофаги. Они содержат эозинофильные гранулы и внеклеточный глобулярный гиалиновый материал, который окрашивается Шиффйодной кислотой в лилово-пурпурный цвет [9]. Еще одним важным методом диагностики является компьютерная томография легких, хотя патогномоничных радиологических признаков ЛАП нет. Могут быть обнаружены такие симптомы, как уплотнения паренхимы легких по типу «матового стекла», ретикулярные изменения, а также паттерн «булыжной мостовой» (paving stonesign) или «сумасшедшей исчерченности» (crazy-paving). Последний характеризуется утолщением междольковых перегородок в участках повышения плотности по типу «матового стекла» [10], признаки которого имелись и у нашего пациента (рис. 2). Вместе с тем появление симптома «crazy-paving» может быть связано и с другими патологическими процессами, в том числе гиперчувствительным пневмонитом, аденокарциномой, инфекциями [10]. Так, опыт ведения пациентов с двусторонними изменениями в легких в условиях пандемии показал, что ретикулярные изменения на фоне «матового стекла» превалируют при новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и встречаются чаще, чем «матовое стекло» и консолидаты [11]. У нашего пациента было принято решение для выполнения открытой биопсии легких с целью дифференциальной диагностики с опухолевым процессом, а также гиперчувствительным пневмонитом, учитывая характер его профессиональной деятельности.

В настоящее время стандартным методом терапии аутоиммунного ЛАП является проведение лечебного тотального бронхоальвеолярного лаважа [9]. Тотальный бронхоальвеолярный лаваж показан при наличии симптомов дыхательной недостаточности, появлении одышки в покое или наличия десатурации кислорода при выполнении теста с 6-минутной ходьбой [3]. Пациенты с легкой одышкой или без симптомов могут получать симптоматическую терапию с мониторингом легочной функции и проведением КТ легких в динамике [3]. Клинические исследования, посвященные заместительной терапии ГМ-КСФ, были проведены в конце 1990-х гг., но их результаты оказались неоднозначными. По эффективности она значительно уступала тотальному бронхоальвеолярному лаважу, однако такая терапия продолжает рассматриваться в качестве альтернативной [3]. Учитывая стабильное состояние нашего пациента, отсутствие нарушений функции внешнего дыхания по результатам спирометрии, длину пройденной дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой 535 м при должной 603 м, было принято решение на данном этапе о наблюдательной тактике ведения пациента. Рекомендовано повторное обследование через 3 мес., включающее компьютерную томографию легких, спирометрию, по показаниям — бодиплетизмографию и диффузионный тест для решения вопроса о выполнении тотального бронхоальвеолярного лаважа.

Заключение. Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует трудности диагностики ЛАП ввиду редкости данной патологии, а также отсутствия патогномоничных клинических и компьютерно-томографических симптомов. Верификация диагноза у нашего пациента стала возможна только после проведения открытой биопсии легкого.

Конфликт интересов отсутствует.

References (Литература)

1. Il'inskiy VI, Shamsutdinova NG, Nurullina GI, et al. Alveolar proteinosis as a rare case of in the practice of a pulmonologist. Practical medicine 2018; 16 (7): 133–5. Russian (Ильинский В.И., Шамсутдинова Н.Г., Нуруллина Г.И. и др. Альвеолярный протеиноз как редкий случай в практике врача-пульмонолога. Практическая медицина 2018; 16 (7): 133–5).

2. Brimkulov NN, Stepanyan IE, Tarabrin YeA, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical case and litarature review. Meditsina Kyrgyzstana 2017; (4): 7–14. Russian (Бримкулов Н.Н., Степанян И.Э., Тарабрин Е.А. и др. Легочный альвеолярный протеиноз: клинический случай и обзор литературы. Медицина Кыргызстана 2017; (4): 7–14).

3. Anayev EKh. Pulmonary alveolar proteinosis: diagnosis and treatment. Practical Pulmonology 2019; (2): 34–42. Russian

(Анаев Э. Х Легочный альвеолярный протеиноз: диагностика и лечение. Практическая пульмонология 2019; (2): 34–42).

4. Lev NS, Rozinova NN, Shmelev EI. Interstitial lung diseases in children. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2014; 59 (1): 15–21. Russian (Лев Н.С., Розинова Н.Н., Шмелев Е.И. Интерстициальные болезни легких у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014; 59 (1): 15–21).

5. Borie R, Danel C, Debray MP, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. European Respiratory Review 2011; 20 (120): 98–107.

6. Nishimura M, Yamaguchi E, Takahashi A, et al. Clinical significance of serum anti-GM–CSF autoantibody levels in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. Biomarkers in Medicine 2018; 12 (2): 151–9.

7. Kamboj A, Lause M, Duggirala V. Severe pulmonary alveolar proteinosis in a young adult. The American Journal of Medicine 2018; 131 (5): e199–200.

8. McElvaney OJ, Horan D, Franciosi AN, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians 2018; 111 (3): 185–6.

9. Borie R, Danel C, Debray MP, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. European Respiratory Review 2011; 20 (120): 98–107.

10. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: Glossary of terms for Thoracic Imaging. Radiology 2008; 246 (3): 697–722. DOI: 10.1148/radiol. 2462070712.

11. Vinokurov AS, Belenkaya OI, Zolotova EA, et al. Differential diagnosis of bilateral lungs opacities in the hospital for admission of community-acquired pneumonia — not only COVID-19. Medical visualization 2020; 24 (2): 79–95. Russian (Винокуров А.С., Беленькая О.И., Золотова Е.А. и др. Дифференциальная диагностика двусторонних изменений легких на опыте стационара по приему внебольничных пневмоний — не только COVID-19. Медицинская визуализация 2020; 24 (2): 79–95).

УДК 616.151.5: [616.98:578.834.1]-07-08 (048.8) Обзор

COVID-19-АССОЦИИРОВАННАЯ КОАГУЛОПАТИЯ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР)

В.Д. Юпатов *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ординатор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета;* ***Е.Ю. Пономарева*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, кандидат медицинских наук.*

COVID-19-ASSOCIATED COAGULOPATHY: PATHOGENETIC FEATURES AND PRACTICAL ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT (REVIEW)

V.D. Yupatov *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Resident at the Department of Internal Medicine of Medical Faculty;* ***E.Yu. Ponomareva*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Associate Professor at the Department of Internal Medicine of Medical Faculty, PhD.*

Дата поступления — 21.04.2021 г. Дата принятия в печать — 24.11.2021 г.

Юпатов В.Д., Пономарева Е.Ю. **COVID-19-ассоциированная коагулопатия: патогенетические особенности и практические аспекты диагностики и лечения (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (4): 741–746.**

Нарушение гемокоагуляции является важным фактором, осложняющим течение новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) и во многом определяющим прогноз и исход заболевания. Коррекция нарушений реологии и гемостаза при SARS-CoV-2 — один из ключевых аспектов патогенетической терапии, необходимый в практике ведения пациентов. *Цель*: провести анализ данных современной литературы по различным аспектам тромботических осложнений при SARS-CoV-2: частоты их развития, особенностей патогенеза, клинических проявлений и подходов к терапии COVID-19-ассоциированной коагулопатии. Проанализированы 42 литературных источника с использованием баз данных и информационных ресурсов с открытым доступом: PubMed, Google Scholar, UpToDate, eLibrary; глубина поиска литературных источников составила пять лет. Установлено, что повышение концентрации D-димера у больных SARS-CoV-2 превышает пороговое значение у 46,4% пациентов, что может служить предиктором летального исхода. Отличительной чертой COVID-19-ассоциированной коагулопатии является так называемое тромбовоспаление, которое лежит в основе поражения органов и систем при новой коронавирусной инфекции. Наиболее значимыми маркерами COVID-19-ассоциированной коагулопатии являются уровни D-димера, протромбинового времени, фибриногена крови. Профилактика тромбоэмболических осложнений показана всем госпитализированным пациентам с SARS-CoV-2. Для коррекции нарушений гемокоагуляции препаратами выбора являются низкомолекулярные гепарины. Тактика первичной профилактики тромбоэмболических осложнений у госпитализированных и амбулаторных пациентов требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: COVID-19, коагулопатия, антикоагулянты, венозные тромбоэмболические осложнения.

Yupatov VD, Ponomareva EYu. **COVID-19-associated coagulopathy: pathogenetic features and practical aspects of diagnosis and treatment (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (4): 741–746.**

Violation of hemocoagulation is an important factor that complicates the course of a new coronavirus infection (SARS-CoV-2) and largely determines the prognosis and outcome of the disease. Correction of rheological and hemostatic disorders in SARS-CoV-2 is one of the key aspects of pathogenetic therapy, which is necessary in the practice of patient management. *Purpose:* analyzed the data of the current literature on various aspects of thrombotic complications in SARS-CoV-2: the frequency of their development, the features of pathogenesis, clinical manifestations and approaches to the treatment of COVID-19-associated. 42 literary sources were analyzed using databases and information resources with open access: PubMed, Google Scholar, UpToDate, eLibrary; the depth of search for literary sources was 5 years. A significant increase in the concentration of D-dimer in patients with SARS-CoV-2 was established, which can serve as a predictor of death. A distinctive feature of COVID-19-associated coagulopathy is the so-called “thromboinflammation”, which underlies the damage to organs and systems in a new coronavirus infection. The

most significant markers of COVID-19-associated coagulopathy are the levels of D-dimer, prothrombin time, and blood fibrinogen. Prevention of thromboembolic complications is indicated in all hospitalized patients with SARS-CoV-2. For the correction of hemocoagulation disorders, the drugs of choice are low-molecular-weight heparins. The tactics of primary prevention of thromboembolic complications in hospitalized and outpatient patients require further study.

Keywords: COVID-19, coagulopathy, anticoagulants, venous thromboembolic complications.

Введение. Пандемия новой коронавирусной инфекции, объявленная Всемирной организацией здравоохранения с 11 марта 2020 г. [1], заставила обратить внимание на состояние различных органов и систем при SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), в том числе системы гемокоагуляции и гемостаза [2]. Первые сообщения о клиническом течении новой коронавирусной инфекции показали, что, помимо дыхательных нарушений, у госпитализированных пациентов отмечается выраженное протромбогенное состояние. Так, в исследовании, включающем данные о 1099 пациентах с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) из более чем 550 госпиталей Китая, показано, что плазменная концентрация D-димера превышала 0,5 мг/л у 260 (46,4%) из 560 человек. Повышение концентрации D-димера наблюдалось у 43% пациентов с нетяжелым течением и у 60% — с тяжелым течением заболевания [3]. В дальнейшем N. Tang с соавт. обнаружили, что повышенная концентрация D-димера в крови является предиктором летального исхода: у умерших средняя концентрация D-димера составила 2,12 мкг/мл [4].

По данным различных авторов, частота как симптомных, так и бессимптомных тромбозов у данной группы больных оказалась неожиданно высокой [5–9]. По данным метаанализа D. Jiménez с соавт., опубликованного в марте 2021 г., совокупная частота венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у пациентов с COVID-19 составила 17,0%, причем тромбоз глубоких вен (ТГВ) встречался в 12,1% случаев, а тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — в 7,1% случаев [10]. Таким образом, высокая прокоагулянтная активность при COVID-19 является одним из важнейших звеньев патогенеза новой коронавирусной инфекции.

Цель — провести анализ данных современной литературы по различным аспектам тромботических осложнений при SARS-CoV-2: частоты их развития, особенностей патогенеза, клинических проявлений и подходов к терапии COVID-19-ассоциированной коагулопатии.

Патогенез COVID-19-ассоциированной коагулопатии. Причины развития тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 находятся в стадии активного изучения. Однако сегодня известно, что патогенез данного состояния сложен и, по-видимому, включает в себя гиперактивность и апоптоз тромбоцитов, эндотелиальную дисфункцию и коагулопатию, возникающие на фоне активации комплемента и массивного высвобождения провоспалительных цитокинов [11].

При отсутствии болезни и/или повреждающих факторов тромбоциты и клетки эндотелия находятся в «спокойном» состоянии. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как сахарный диабет, ожирение и возраст, могут вызвать тромбоцитопатию, эндотелиопатию и усиливать воспалительные реакции, что способствует развитию тромботических осложнений [12]. Имеются убедительные данные о том, что течение COVID-19 у пациентов с подобными коморбидными состояниями ассоциировано с более высокой частотой неблагоприятных исходов [13, 14].

В норме при повреждении сосудистой стенки развивается физиологическая активация тромбоцитов, приводящая к формированию тромбов [15]. При COVID-19 развивается патологическая гиперактивация тромбоцитов, усиливающаяся при гипоксии [16]. Повышенная концентрация активных форм кислорода повышает высвобождение микровезикул и дегрануляцию тромбоцитов, повышает связывание нейтрофилов с тромбоцитами, их агрегацию и апоптоз, что несомненно ускоряет процессы тромбообразования [11].

Здоровый эндотелий имеет решающее значение для поддержания сосудистого гомеостаза за счет выработки противовоспалительных и антитромботических факторов, таких как оксид азота (II), простациклин, антитромбин III и другие [17]. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний способствуют выработке провоспалительных цитокинов и могут индуцировать апоптоз эндотелиоцитов, что приводит к повреждению и дисфункции эндотелия [18]. Данный процесс сопровождается высвобождением большого количества протромботических факторов, таких как фактор фон Виллебранда, тромбин и других, которые приводят к развитию гиперкоагуляции. Внедрение SARS-CoV-2 в эндотелиоциты, воздействуя на не до конца изученные сигнальные механизмы, усугубляет эти процессы [19].

Клинические и лабораторные проявления. Развивающаяся при COVID-19 тромбоцитопатия и эндотелиопатия приводят к так называемому тромбовоспалению, которое, как оказалось, наиболее выражено в легочных сосудах [20]. Исследователи из Италии впервые описали данный синдром как MicroCLOTS (microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome) — микрососудистый обструктивный тромбовоспалительный синдром поражения легочных сосудов. Ими же было отмечено, что данное состояние имеет существенные отличия от классического острого респираторного дистресс-синдрома [21].

Поражение органов при COVID-19 не ограничивается только лишь легкими. Генерализованная эндотелиопатия и тромбоцитопатия приводят к поражению сердца, почек, печени, центральной нервной системы, кожи и других органов [22].

Исследователями Американского общества гематологов в июне 2020 г. [23] были отмечены следующие особенности данного состояния:

1. Первыми проявлениями коагулопатии являются повышение фибриногена и D-димера. Протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время и количество тромбоцитов изменяются незначительно (на ранних стадиях инфекции).
2. Повышение уровня интерлейкина-6 коррелирует с повышением уровня фибриногена.
3. Коагулопатия, по-видимому, зависит от тяжести заболевания и является результатом тромбовоспаления, а не собственной вирусной активности.

Ответственный автор — Юпатов Владимир Дмитриевич
Тел.: +7 (951) 8866036
E-mail: bobstersar@gmail.com

4. Повышенный уровень D-димера ассоциирован с повышенной смертностью.

5. Повышение D-димера предшествует полиорганной недостаточности и явному синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания, причем повышение было отмечено через четыре дня после поступления в группе умерших. Более длительная продолжительность пребывания в стационаре связана с повышением D-димера и развитием сепсиса.

6. Несмотря на проявления коагулопатии, кровотечения встречаются редко.

Помимо указанных изменений при COVID-19-ассоциированной коагулопатии также отмечается повышение концентрации антифосфолипидных антител, компонентов системы комплемента, нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs) и металлопротеазы ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, member 13) в сыворотке крови [11]. Количество тромбоцитов в основном находятся в пределах нормы, тромбоцитопения наблюдается редко [23]. Данные признаки отличают COVID-19-ассоциированную коагулопатию от других нарушений гемостаза, вбирая в себя некоторые их особенности [24].

Подходы к терапии COVID-19-ассоциированной коагулопатии. Лечение данного состояния предваряется рядом вопросов.

Кому показано назначение антикоагулянтной терапии?

Какие лекарственные вещества предпочтительно использовать и в каких дозировках?

Какова длительность проводимой терапии?

Каковы параметры контроля эффективности и безопасности лечения?

Чем заменять основные препараты при наличии противопоказаний к их использованию?

Согласно временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 13-й версии [25], профилактику тромботических осложнений целесообразно проводить больным со среднетяжелой формой COVID-19, которые лечатся амбулаторно и имеют высокий риск ВТЭО, низкий риск кровотечений и не получают антикоагулянты по другим показаниям. Прежде всего это относится к больным со значительно ограниченной подвижностью, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, активным злокачественным новообразованием, крупной операцией или травмой в предшествующий месяц и носителям ряда тромбофилий. Профилактику также необходимо проводить больным старше 70 лет, имеющим сердечную или дыхательную недостаточность, ожирение, системное заболевание соединительной ткани и получающим заместительную гормональную терапию либо принимающим оральные контрацептивы. Для количественной оценки риска развития ВТЭО исследователями предлагается использовать общепринятые шкалы IMPROVEDD (The International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism score with an elevated D-dimer) и Padua, в которые входят перечисленные параметры [26].

Назначение антикоагулянтов показано всем госпитализированным пациентам и должно продолжаться как минимум до выписки [25–28]. Препаратами выбора являются низкомолекулярные гепарины (НМГ) в профилактической дозе. При невозможности использования НМГ рекомендуется использовать нефракционированный гепарин (НФГ). Доказанные преимущества использования какого-либо представителя НМГ по сравнению с другими отсутствуют.

Известные в настоящее время патофизиологические особенности COVID-19-ассоциированной коагулопатии предполагают воздействие на следующие группы терапевтических мишеней: медиаторы воспаления (где используются глюкокортикоиды, антиинтерлейкиновые препараты, ингибиторы янус-киназ, антитела к факторам системы комплемента, статины) и факторы свертывания крови (применяются антагонисты X фактора, прямые ингибиторы тромбина, фибринолитики, гепарины) [29]. Обсуждается роль антиагрегантов в лечении данного состояния [30].

Преимуществом использования НМГ/НФГ является наличие в их спектре действия множества плейотропных эффектов: противовоспалительного, эндотелиопротективного, вероятного противовирусного. Указанные свойства подавляют тромбовоспалительные процессы в легочной ткани, предотвращают развитие внутрисердечных, коронарных тромбов и снижают степень микрососудистой ишемии [31].

Вопрос о переходе от назначения профилактических к промежуточным и лечебным дозировкам антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 пока не решен. Рекомендации Американского общества гематологов (февраль 2021 г.) включают применение профилактических доз антикоагулянтов у критических и тяжелых больных [32], однако на момент выхода этого документа еще не были опубликованы результаты трех рандомизированных контролируемых исследований REMAP-CAP, ACTIV-4 и ATTACC (NCT 02735707, 04505774 и 04372589), в которых сравнивались лечебные и профилактические дозы антикоагулянтов. По предварительным совокупным данным у госпитализированных больных, которые не находятся в блоке интенсивной терапии и не получают высокопоточную оксигенотерапию, вентиляцию легких или инотропную/вазопрессорную поддержку, высокие (лечебные) дозы НМГ/НФГ дают наилучший клинический результат вне зависимости от исходного уровня D-димера при приемлемом уровне безопасности [33]. Применение лечебных доз у критических больных ассоциировано с худшим прогнозом [34]. Применение промежуточных доз в той же группе пациентов не показало достоверных различий в эффективности по сравнению с контрольной группой [35]. У больных с ожирением следует рассмотреть увеличение дозы антикоагулянта до промежуточной [26]. Абсолютным показанием к назначению лечебных доз НМГ/НФГ является развитие у пациента с COVID-19 ТГВ/ТЭЛА [28].

Убедительных данных о применении прямых оральных антикоагулянтов в качестве средств первичной профилактики ТГВ/ТЭЛА, а также у пациентов с COVID-19 пока нет. Высокий профиль безопасности современных пероральных антикоагулянтов, минимальная степень лекарственных взаимодействий, удобство практического применения и дозирования, в том числе в амбулаторных условиях позволяет этим препаратам занять достойное место как в терапии, так и в профилактике тромбоэмболических осложнений новой коронавирусной инфекции [36, 37]. Алгоритмы их назначения при SARS-CoV-2 содержатся в нескольких пересмотрах современных рекомендаций по ведению таких пациентов, в том числе в последней актуальной версии этого документа [25]. Согласно данным алгоритмам, при от-

сутствии или невозможности применения НМГ/НФГ можно рассмотреть прием ривароксабана в дозе 10 мг 1 р./сут. или апиксабана в дозе 2,5 мг 2 р./сут. В качестве препарата второй линии может рассматриваться дабигатрана этексилат в дозе 110 мг 2 р./сут., но следует учитывать, что он не изучался как средство профилактики ТГВ/ТЭЛА у нехирургических больных. При назначении данной группы препаратов необходимо уделить особое внимание концентрационной функции почек для предотвращения развития кровотечений. Так, доза дабигатрана этексилата для больных с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин должна составлять 75 мг 2 р./сут. [25]. Важно помнить о возможных межлекарственных взаимодействиях прямых оральных антикоагулянтов с препаратами, применяемыми в лечении COVID-19, для предотвращения нежелательных явлений [38].

Длительность применения антикоагулянтов при амбулаторном лечении пациентов с COVID-19 пока не установлена. Возможно продолжать лечение этими препаратами вплоть до 30 дней в зависимости от тяжести состояния и двигательной активности пациента [25]. Продленная профилактика у больных с COVID-19 после выписки может быть рассмотрена при сохраняющемся повышенном риске ВТЭО и низком риске кровотечений в случаях, когда не требуются лечебные дозы антикоагулянта по другим показаниям [26]. «Кандидатами» для продленной профилактики ТГВ (вплоть до 30–45 дней после выписки) могут быть больные пожилого возраста, больные, лечившиеся в блоке интенсивной терапии, с активным злокачественным новообразованием, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, сохраняющимся выраженным ограничением подвижности, концентрацией D-димера в крови >2 раз выше верхней границы нормы [39]. Препаратами выбора в данных ситуациях являются эноксапарин натрия в дозе 40 мг 1 р./сут. и ривароксабан в дозе 10 мг 1 р./сут. Тенденция к преимуществу в продленной профилактике ТГВ/ТЭЛА также была отмечена при использовании апиксабана в дозе 2,5 мг 2 р./сут. В случае подтвержденного ТГВ/ТЭЛА у госпитализированных с COVID-19 пациентов рекомендуется прием прямых оральных антикоагулянтов не менее трех месяцев после выписки. Подробно данные аспекты изложены в приложениях 7–1, 7–2 и 7–3 клинических рекомендаций [25].

В случаях когда у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 уже имеются показания к приему оральных антикоагулянтов (фибрилляция предсердий, протезированные клапаны сердца, ТГВ и т. д.), их прием целесообразно продолжить. Однако в случае возможного межлекарственного взаимодействия и/или при тяжелом течении заболевания оральные антикоагулянты необходимо отменить и перевести пациента на НМГ/НФГ в лечебных дозах с последующим возобновлением их приема после выписки в ранее рекомендованных дозировках [25, 28].

Кратность определения D-димера, протромбинового времени, фибриногена и количества тромбоцитов зависит от тяжести COVID-19. У госпитализированных больных анализ проводится 1 раз в 2 дня при среднетяжелом течении заболевания, при тяжелом — ежедневно. Внеочередной анализ берется при усугублении тяжести клинических проявлений. У больных в критическом состоянии, а также при использовании методов экстракорпоральной поддержки кровообращения, при отсутствии возможности мониторировать состояние системы гемостаза традиционными методами допустимо использовать тромбоэластографию при наличии опыта ее применения и интерпретации [25].

Существуют ситуации, при которых применение антикоагулянтов противопоказано. К таковым относятся продолжающееся кровотечение, уровень тромбоцитов в крови ниже 25×10^9/л, выраженная почечная недостаточность (для НМГ и фондапаринукса натрия). При наличии противопоказаний следует использовать механические способы профилактики ТГВ (предпочтительно перемежающуюся пневматическую компрессию) [26]. У пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией, а также при исходно низком количестве тромбоцитов для профилактики и лечения ВТЭО рекомендуется использовать фондапаринукс натрия, однако необходимо помнить о том, что и он может вызывать гепарин-индуцированную тромбоцитопению, хотя и значительно реже [40]. При выраженной почечной недостаточности возможно использование аргатробана, рекомбинантного гирудина, данапароида, дерматана сульфата, но эффективность и безопасность их применения не доказана [41].

В то же время при отсутствии этиотропного лечения инфекции COVID-19 [42] многие аспекты ведения пациентов с COVID-19-ассоциированной коагулопатией нуждаются в дальнейшем изучении. К таковым относятся, например, механизмы прямого и опосредованного влияния SARS-CoV-2 на процесс свертывания крови [11]. Не вполне четко определены критерии COVID-19-ассоциированной коагулопатии [23]. Недостаточно разработаны некоторые аспекты лечения, в частности применения промежуточных и лечебных доз НМГ в первичной профилактике тромботических осложнений у больных COVID-19 [32–35], а также других антикоагулянтов при наличии противопоказаний к НМГ [26, 41]. Вследствие относительно непродолжительного времени существования новой коронавирусной инфекции и отсутствия доказательной базы и достаточного практического опыта антикоагулянтной терапии оптимальные способы применения прямых оральных антикоагулянтов (дозировки, продолжительность, преимущественный выбор препарата, учет коморбидных состояний и т. п.) нуждаются в дальнейшем изучении с организацией и проведением соответствующих исследований [25–28, 32].

Заключение. Таким образом, анализ данных литературы позволяет сделать заключение о том, что совокупная частота ВТЭО у пациентов с COVID-19 составила 17,0 %. Повышенная концентрация D-димера у больных SARS-CoV-2 встречалась достаточно часто и являлась предиктором летального исхода. Отличительной чертой COVID-19-ассоциированной коагулопатии является так называемое «тромбовоспаление», наиболее выраженное в легочных сосудах, что лежит в основе поражения органов и систем при новой коронавирусной инфекции. Наиболее значимыми маркерами COVID-19-ассоциированной коагулопатии являются уровни D-димера, протромбинового времени, фибриногена крови. Профилактика тромбоэмболических осложнений показана всем госпитализированным пациентам с SARS-CoV-2. Для коррекции нарушений гемокоагуляции препаратами выбора являются низкомолекулярные гепарины. Тактика первичной профилактики тромбоэмболических осложнений у госпитализированных и амбулаторных пациентов требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. The variety of cardiovascular presentations of COVID-19. Circulation 2020; 141 (23): 1930–36. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164.
2. Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Russian Journal of Cardiology 2020; 25 (3): 129–48. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801. Russian (Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал 2020; 25 (3): 129–48. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801).
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 382 (18): 1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
4. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020; 18 (4): 844–7. DOI: 10.1111/jth.14768.
5. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, et al. Acute pulmonary embolism in patients with COVID-19 at CT angiography and relationship to D-dimer levels. Radiology 2020; 296 (3): 189–91. DOI: 10.1148/radiol.2020201561.
6. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020; 18 (6): 1421–4. DOI: 10.1111/jth.14830.
7. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. J Thromb Haemost 2020; 18 (8): 1995–2002.
8. Julien P, Julien G, Morgan C, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence. Circulation 2020; (142): 184–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
9. Lobastov KV, Schastlivtsev IV, Porembskaya OYa, et al. COVID-19-associated coagulopathy: a review of current guidelines for diagnosis, treatment and prevention. Ambulatory Surgery 2020; (3-4): 36–51. DOI: 10.21518/1995-1477-2020-3-4-36-51. Russian (Лобастов К.В., Счастливцев И.В., Порембская О.Я. и др. COVID-19-ассоциированная коагулопатия: обзор современных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике. Амбулаторная хирургия 2020; (3-4): 36–51. DOI: 10.21518/1995-1477-2020-3-4-36-51).
10. Jiménez D, García-Sanchez A, Rali P, et al. Incidence of venous thromboembolism and bleeding among hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Chest 2020; 159 (3): 1182–96. DOI: 10.1016/j.chest.2020.11.005.
11. Gu SX, Tyagi T, Jain K, et al. Thrombocytopathy and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. Nat Rev Cardiol 2021; (18): 194–209. DOI: 10.1038/s41569-020-00469-1.
12. Tang W, Stitham J, Jin Y, et al. Aldose Reductase — Mediated Phosphorylation of p53 Leads to Mitochondrial Dysfunction and Damage in Diabetic Platelets. Circulation 2014; 129 (15): 1598–1609. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005224.
13. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol 2020; 5 (7): 811–818. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
14. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, et al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. N Engl J Med 2020; 382 (25): e102. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621.
15. Leslie, M. Cell biology. Beyond clotting: the powers of platelets. Science 2010; (328): 562–4. DOI: 10.1126/science.328.5978.562.
16. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, et al. Platelet gene expression and function in COVID-19 patients. Blood 2020; (136): 1317–29. DOI: 10.1182/blood.2020007214.
17. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, et al. COVID-19: the vasculature unleashed. Nat Rev Immunol 2020; (20): 389–91. DOI: 10.1038/s41577-020-0343-0.
18. Xiang Y, Hwa J. Regulation of VWF expression, and secretion in health and disease. Current opinion in hematology 2016; 23 (3): 288–93. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000230.
19. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. The Lancet Haematology 2020; 7 (8): e575-e582. DOI: 10.1016/S2352–3026(20)30216–7.
20. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med 2020; 383 (2): 120–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
21. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): An atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. Critical Care and Resuscitation 2020; 22 (2): 95–7. DOI: 10.3316/informit.196503333515429.
22. Vinayagam S, Sattu K. SARS-CoV-2 and coagulation disorders in different organs. Life Sci 2020; (260): 118431. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118431.
23. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood 2020; 135 (23): 2033–40. DOI: 10.1182/blood.2020006000.
24. Galstyan GM. Coagulopathy in COVID-19. Pulmonologiya 2020; 30 (5): 645–57. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657. Russian (Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19. Пульмонология 2020; 30 (5): 645–57. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657).
25. Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 13 (14.10.2021). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf (10 Dec 2021). Russian (Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13 (14.10.2021). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf (дата обращения: 10.12.2021).
26. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2020; 75 (23): 2950–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
27. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost 2020; 18 (5): 1023–6. DOI: 10.1111/jth.14810.
28. Arutyunov GP, Koziolova NA, Tarlovskaya EI, et al. The Agreed Experts' Position of the Eurasian Association of Therapists on Some new Mechanisms of COVID-19 Pathways: Focus on Hemostasis, Hemotransfusion Issues and Blood gas Exchange. Cardiology 2020; 60 (5): 9–19. Russian (Арутюнов Г.П., Козиолова Н.А., Тарловская Е.И. и др. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по некоторым новым механизмам патогенеза COVID-19: фокус на гемостаз, вопросы гемотрансфузии и систему транспорта газов крови. Кардиология 2020; 60 (5): 9–19).
29. Bikdeli B, Madhavan MV, Gupta A, et al. Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19: review and implications for future research. Thromb Haemost 2020; 120 (7): 1004–24. DOI: 10.1055/s-0040-1713152.
30. Viecca M, Radovanovic D, Forleo GB, et al. Enhanced platelet inhibition treatment improves hypoxemia in patients with severe Covid-19 and hypercoagulability. A case control, proof of concept study. Pharmacological research 2020; (158): 104950.
31. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. J Thromb Haemost 2020; 18 (5): 1020–2. DOI: 10.1111/jth.14821.
32. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. Blood advances 2021; 5 (3): 872–88. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003763.
33. ATTACC, ACTIV-4a & REMAP-CAP multiplatform RCT. Results of interim analysis. January 28, 2021. URL: https://www.icnarc.org/DataServices/Attachments/Download/1b4fc749-a567-eb11-912e-00505601089b (25 March 2021).
34. COVID-19 Anticoagulation Trials 'Paused' for Futility, Safety. URL: https://www.medscape.com/viewarticle/943085 (25 March 2021).
35. Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation

Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. JAMA 2021. DOI: 10.1001/jama.2021.4152.

36. Cohoon KP, De Sanctis Y, Haskell L, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis among patients recently hospitalized for acute infectious diseases: a subgroup analysis of the MAGELLAN study. J Thromb Haemost 2018; (16): 1278–87. DOI: 10.1111/jth.14146.

37. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2019; (380): 711–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1814468.

38. Testa S, Prandoni P, Paoletti O, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. J Thromb Haemost 2020; (18): 1320–3. DOI: 10.1111/jth.14871.

39. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, et al. Improved benefit risk profile of rivaroxaban in a subpopulation of the MAGELLAN study. Clin Appl Thromb Hemost 2019; (25): 1076029619886022. DOI: 10.1177/1076029619886022.

40. Bhatt VR, Aryal MR, Shrestha R, et al. Fondaparinux-associated heparin-induced thrombocytopenia. Eur J Haematol 2013; 91 (5): 437–41. DOI: 10.1111/ejh.12179.

41. Strokov AG, Poz YL. Clotting prevention in renal replacement therapy: classical approaches and new opportunities. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs 2010; 12 (4): 80–5. DOI: 10.15825/1995-1191-2010-4-80-85. Russian (Строков А.Г., Поз Я.Л. Антикоагуляция при заместительной почечной терапии: классические подходы и новые возможности. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2014; 12 (4): 80–5. DOI: 10.15825/1995-1191-2010-4-80-85).

42. Rismanbaf A. Potential Treatments for COVID-19; a Narrative Literature Review. Arch Acad Emerg Med 2020; 8 (1): e29.

КАРДИОЛОГИЯ

УДК 616–005.755+616-08-07 Клинический случай

ЛИЗИС ТРОМБА-«НАЕЗДНИКА» ПРИ МАССИВНОЙ ТЭЛА СПУСТЯ ДВЕ НЕДЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ ВАРФАРИНОМ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

А. Н. Ковальская *— ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России; клиника пропедевтической терапии, кардиологическое отделение № 1, врач-кардиолог;* ***М. В. Пискунов*** *— ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России; клиника пропедевтической терапии, заведующий кардиологическим отделением № 1, кандидат медицинских наук;* ***Д. В. Соловов*** *— рентгенологическое отделение клиник СамГМУ, врач-рентгенолог;* ***Ю. В. Щукин*** *— ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, заведующий кафедрой пропедевтической терапии, профессор, доктор медицинских наук.*

LYSIS OF A THROMBUS-"RIDER" WITH MASSIVE PULMONARY EMBOLISM AFTER TWO WEEKS OF TREATMENT WITH WARFARIN (CLINICAL CASE)

A. N. Kovalskaya *— Samara State Medical University; Propedeutic Therapy Clinic, Cardiology Department № 1, Cardiologist;* ***M. V. Piskunov*** *— Samara State Medical University; Propedeutic Therapy Clinic, Head of Cardiology Department № 1, PhD;* ***D. V. Solovov*** *— Radiology Department Clinics of Samara State Medical University, Radiologist;* ***Yu. V. Schukin*** *— Samara State Medical University, Head of Department of Propaedeutic Therapy, Professor, DSc.*

Дата поступления — 15.06.2020 г. Дата принятия в печать — 24.11.2021 г.

Ковальская А. Н., Пискунов М. В., Соловов Д. В., Щукин Ю. В. **Лизис тромба-«наездника» при массивной ТЭЛА спустя две недели лечения варфарином (клинический случай). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (4): 747–750.**

Массивная тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) с поражением ствола и главных ветвей легочной артерии является одной из наиболее частых причин летальных исходов у госпитализированных пациентов как хирургического, так и терапевтического профиля. В настоящее время отсутствуют четко сформулированные рекомендации по длительности назначения антикоагулянтной терапии при ТЭЛА. Кроме того, в клинических рекомендациях нет четких показаний и сроков проведения КТ-ангиографии для контроля наличия тромбоза легочной артерии. Приведенный клинический случай демонстрирует лизис тромба-«наездника», распространяющегося в легочные артерии с обеих сторон и далее в долевые, сегментарные и субсегментарные ветви на фоне применения варфарина в течение двух недель на госпитальном этапе с последующим контролем КТ-ангиопульмонографии перед выпиской из стационара.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, варфарин, КТ-ангиопульмонография.

Kovalskaya AN, Piskunov MV, Solovov DV, Schukin YuV. **Lysis of a thrombus-"rider" with massive pulmonary embolism after two weeks of treatment with Warfarin (clinical case). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (4): 747–750.**

Massive pulmonary embolism (PE) with damage to the trunk and main branches of the pulmonary artery is one of the most common causes of death in hospitalized patients, both surgical and therapeutic. At present, there are no clearly formulated recommendations on the duration of anticoagulant therapy for pulmonary embolism. In addition, there are no clear indications and timing of CT angiography in the clinical guidelines to monitor the presence of pulmonary artery thrombosis. The given clinical case clinical case demonstrates the lysis of a thrombus-"rider" spreading into the pulmonary arteries on both sides and further into the lobar, segmental and subsegmental branches after taking Warfarin for two weeks during hospital stay, followed by CT angiopulmonography before discharge.

Keywords: pulmonary embolism, Warfarin, CT angiopulmonography.

Введение. Венозные тромбоэмболии (ВТЭ), к которым относятся тромбоз глубоких вен или легочной эмболия (ЛЭ), находятся на третьем месте в мире по распространенности, уступая только инфаркту миокарда и инсульту. Недостаточность правого желудочка ввиду перегрузки давлением считается основной причиной смерти при тяжелой ЛЭ. Источником ТЭЛА в 90 % случаев служат тромбы, локализующиеся в глубоких венах нижних конечностей, тазовых, почечных и нижней полой венах [1, 3]. ТЭЛА нередко приобретает рецидивирующее течение. Примерно у ⅓ больных, перенесших венозную тромбоэмболию, в течение последующих 10 лет развиваются рецидивы заболевания. Частой причиной рецидивов венозных тромбоэмболий служат злокачественные заболевания. Особую группу пациентов составляют те,

Ответственный автор — Ковальская Анна Николаевна
Тел.: +7 (927) 0130848
E-mail: kovalskaya.an@gmail.com

у которых не найден источник эмболии и отсутствуют предрасполагающие факторы к развитию ТЭЛА. По-прежнему остается сложным вопрос о назначении сроков приема антикоагулянтов таким пациентам. На настоящий момент практикующий врач в диагностике и лечении пациентов с ТЭЛА может руководствоваться Рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению острой легочной эмболии, разработанными в сотрудничестве с Европейским респираторным обществом (ERS) 2019 г. [1].

Цель — продемонстрировать положительный опыт применения варфарина в лечении ТЭЛА на госпитальном этапе с последующим контролем КТ-ангиопульмонографии перед выпиской из стационара.

Описание клинического случая. От пациентки К. было получено информированное согласие на публикацию данных из истории болезни.

Пациентка К., 79 лет, находилась на стационарном лечении в кардиологическом отделении с 25.03.2019 по 12.04.2019. При поступлении предъявляла жалобы на выраженную общую слабость, головокружение. Из анамнеза: длительное время страдает артериальной гипертензией, периодически отмечала чувство нехватки воздуха, давящие боли в области сердца при ходьбе до 5-го этажа. Ухудшение самочувствия отметила с 24.03.2019, когда после зарегистрированного артериального давления 190 и 100 мм рт. ст. в 18.00 пациентка приняла 10 мг нифедипина. Проснулась в 4 ч 00 мин 25.03.2019 от выраженной тахикардии, при измерении артериального давления были получены следующие цифры: 90 и 50 мм рт. ст. Со слов пациентки, она кратковременно потеряла сознание. Придя в сознание, вызвала скорую медицинскую помощь, после чего была доставлена в неврологический стационар для исключения острого нарушения мозгового кровообращения, где была проведена компьютерная томография (КТ) головного мозга и диагноз «острое нарушение мозгового кровообращения» исключили. Пациентка была госпитализирована в терапевтическое отделение клиник СамГМУ с основным диагнозом «Ишемическая болезнь сердца. Стабильная стенокардия напряжения II функционального класса. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4». Осложнения основного диагноза: Н I. Медикаментозная гипотония от 25.03.2019. При осмотре выявлено: общее состояние средней степени тяжести, при аускультации легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 20 в мин, одышка в покое отсутствует, тоны сердца тихие, ритм правильный, частота сердечных сокращений 100 в мин, артериальное давление 110 и 60 мм рт. ст., SpO_2 92%. На ЭКГ: ритм синусовый, горизонтальное положение ЭОС, з. Q в III, неполная блокада левой ножки пучка Гиса, субэндокардиальная ишемия по нижней стенке левого желудочка (ЛЖ) (преходящая элевация сегмента ST до 1 мм в III, aVF-отведениях).

В общем анализе крови от 25.03.2019: лейкоциты $11{,}6\times10^9$/л, эритроциты $4{,}50\times10^{12}$/л, Нв 117 г/л, Ht 38,9%, тромбоциты 220×10^9/л, СОЭ 23 мм/ч.

В биохимическом анализе крови от 25.03.2019: КФК 138 Е/л, КФК-МВ 17,1 Е/л, тропонин 143,7 нг/л, Д-димер 3,03 мкг/л, от 26.03.2019: КФК 169,2 Е/л, КФК-МВ 13 Е/л, тропонин 109,3 нг/л, Д-димер >3 мкг/л.

Принимая во внимание кратковременную потерю сознания, преходящую гипотензию, высокий уровень D-димера и отсутствие убедительных данных, свидетельствующих о наличии у пациентки острого коронарного синдрома, было принято решение провести обследования для исключения ТЭЛА.

КТ органов грудной клетки с ангиопульмонографией (25.03.2019) (рис. 1, 2). При введении контрастного вещества в легочном стволе определяется длинный тромб-«наездник», распространяющийся в легочные артерии с обеих сторон и далее в долевые, сегментарные и субсегментарные ветви с обтеканием контрастного вещества по периферии. Заключение: КТ-картина массивной тромбоэмболии легочного ствола и ветвей легочной артерии.

Эхокардиография (ЭхоКГ) (25.03.2019). Заключение: Дилатация правых камер сердца. Недостаточность трикуспидального клапана II ст. Повышенный уровень давления в легочной артерии (52 мм рт. ст.). Нарушения регионарной сократимости ЛЖ (зоны

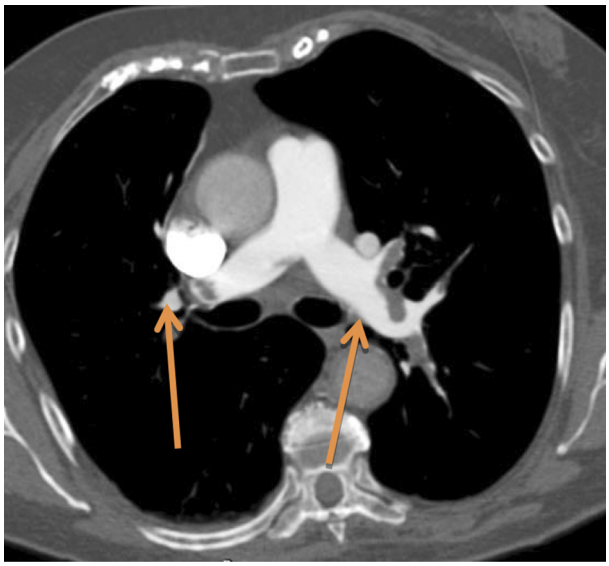


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томограмма пациентки К. от 25.03.2019, артериальная фаза, аксиальная проекция: стрелками показаны дефект наполнения в правой и левой ветвях легочной артерии

Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томограмма пациентки К. от 25.03.2019, артериальная фаза, коронарная проекция: стрелками показаны дефект наполнения в правой и левой ветвях легочной артерии, уходящие в долевые ветви)

гипокинезии в нижних, нижне-боковых сегментах. Фракция изгнания ЛЖ 49%.

Наличие нарушений регионарной сократимости укладывается в звенья патогенеза ТЭЛА: повышение легочного сосудистого сопротивления сопровождается возрастанием напряжения и дилатацией правого желудочка, в результате чего межжелудочковая перегородка может выпячиваться в полость ЛЖ и вызвать сжатие правой коронарной артерии).

Триплексное сканирование вен нижних конечностей (25.03.2019). Заключение: данных, подтверждающих тромбоз глубоких вен нижних конечностей, не выявлено.

Пациентка с диагнозом «ТЭЛА магистральных ветвей массивная форма высокого риска. PESI IV класса (индекс тяжести ТЭЛА Pulmonary Embolism Severity Index). Ишемическая болезнь сердца. Стабильная стенокардия напряжения II функционального класса. Гипертоническая болезнь III стадия, риск 4. HIIA с промежуточной фракцией выброса ЛЖ (49%). Острое легочное сердце» была переведена в кардиологическое отделение №1. Учитывая наличие гипотензии, потери сознания, возникшей внезапно 25.03.2019, пациентке был выставлен в диагнозе высокий риск ТЭЛА. Однако ввиду того, что состояние пациентки оставалось стабильным при динамическом наблюдении (отсутствовала одышка в покое, SpO_2 97%, артериальное давление было на уровне 110 и 70 мм рт. ст.) консилиумом было принято решение воздержаться от проведения тромболизиса, в том числе и принимая во внимание установленный накануне центральный венозный доступ. Была начата антикоагулянтная терапия: введение нефракционированного гепарина со скоростью 1500 ЕД/ч и антагониста витамина *К* (варфарина) в стандартной начальной дозе 2 таблетки вечером. Показатели кислотно-щелочного состояния в артериальной крови от 25.03.2019 соответствовали метаболическому ацидозу и респираторному алкалозу (pH 7,49, pCO_2 21 мм рт. ст., pO_2 90 мм рт. ст., лактат 2,1 ммоль/л, BE 5 ммоль/л). Через сутки, учитывая стабильное состояние, пациентка для дальнейшего наблюдения и лечения была переведена из отделения реанимации и интенсивной терапии в кардиологическое отделение.

Пациентка получала нефракционированный гепарин и антагонист витамина *К* (варфарин), на пятые сутки международное нормализованное отношение достигло целевых значений (2,0–3,0) (табл. 1), после чего введение гепарина было отменено.

Все время пребывания на стационарном лечении гемодинамика сохранялась стабильной.

Ультразвуковое исследование брюшной полости и почек (27.03.2020). Признаки хронического панкреатита, диффузных изменений паренхимы почек. Свободной жидкости в брюшной полости и малом тазу не выявлено.

Рентгенография органов грудной клетки (02.04.2019 № 2052. Инд. доза 0,02 мЗв). Заключение: на обзорной рентгенограмме грудной клетки легочная ткань без свежих очаговых и инфильтративных изменений. Легочный рисунок усилен вследствие пневмосклероза. Корни легких структурны, не расширены. Латеральные синусы свободны. Сердце не увеличено, аорта развернута, уплотнена, обызвествлена.

Через две недели стационарного лечения были проведены контрольные исследования: ЭхоКГ и КТ органов грудной клетки с ангиопульмонографией.

ЭхоКГ (11.04.2019). Нормальная геометрия левого желудочка. Диастолическая функция не нарушена. Нарушений регионарной сократимости не выявлено. Давление в легочной артерии снизилось и составило 35,5 мм рт. ст.

Таким образом, динамика ЭхоКГ, отражающая перегрузку правых отделов сердца и легочную гипертензию, на фоне проведенного лечения представлена в табл. 2.

Таблица 1

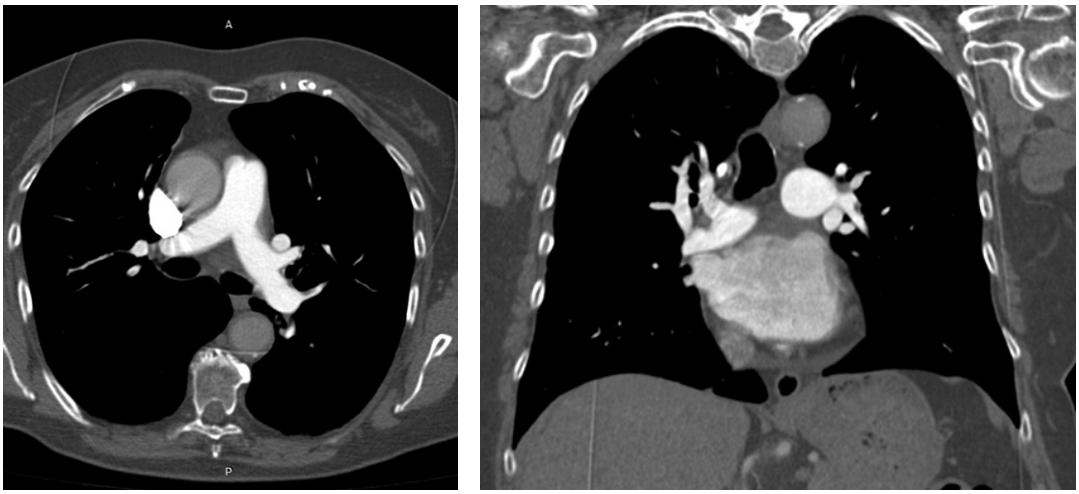
Данные коагулограммы пациентки К.

Дата	Протромбиновое время, сек	Протромбиновый индекс, %	Международное нормализованное отношение	Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	Д-димер, мкг/мл
25.03.2019	16	74	1,17	28,9	–
26.03.2019	–	50	1,47	72	>3
30.03.2019	28,7	–	2,1	137	–
02.04.2019	–	24	2,58	48,8	
10.04.2019	39,2	–	2,9	49,1	>3

Таблица 2

Динамика показателей эхокардиограммы у пациентки К.

Параметр ЭхоКГ	Дата проведения ЭхоКГ	
	25.03.2019	11.04.2019
Фракция изгнания ЛЖ по Симпсону, %	50	54
Нарушения регионарной сократимости ЛЖ	Гипокинезы по нижней стенке ЛЖ	Отсутствуют
Правое предсердие, мм	50	30
Правый желудочек, мм	35	25
Трикуспидальная регургитация	II степень	Отсутствует
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.	52	35,5



А Б

Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томограмма пациентки К. от 09.04.2019 (артериальная фаза):
А — аксиальная проекция: дефектов наполнения артериального русла не определяется, Б — корональная проекция: дефектов наполнения артериального русла не определяется

КТ органов грудной клетки с ангиопульмонографией (09.04.2019) (рис. 3). Заключение: Данных за ТЭЛА не получено.

Таким образом, можно сделать вывод, что спустя две недели антикоагулянтной терапии варфарином тромб-«наездник» полностью лизирован. Пациентка была выписана домой с рекомендациями о неопределенно долгом приеме антагониста витамина *К* (варфарина) и консультации гематолога в связи с возможным наличием скрытых коагулопатий, так как эпизод ЛЭ был первым, а источник эмболии не был найден.

Обсуждение клинического случая. Проведение контроля КТ грудной клетки через две недели в данной клинической ситуации показало полный лизис протяженного тромба-«наездника» с распространением в долевые, сегментарные и субсегментарные ветви ЛА на фоне приема варфарина. Таким образом, мы считаем, на примере нашего положительного опыта, что на стационарном этапе целесообразно назначать антагонист витамина *К* (варфарин) под строгим контролем гемостаза, а далее на амбулаторном этапе возможно рассмотрение вопроса о назначении пероральных антикоагулянтов (апиксабана, ривароксабана или Дабигатрана).

Целесообразность продления антикоагулянтной терапии после окончания основного курса лечения до конца не ясна и является предметом дебатов. Американские, европейские и российские эксперты едины во мнении о том, что минимальная длительность антикоагулянтной терапии у всех пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями должна составлять три месяца [1]. Продленное назначение антикоагулянтов снижает риск рецидивов почти на 90%, однако преимущества такого подхода нивелируются увеличением числа крупных кровотечений, оказывающих негативное влияние на прогноз терапии. Таким образом, по окончании обязательного курса лечения следует оценить соотношение пользы и риска от продолжения использования антикоагулянтов, в чем может помочь рутинный контроль КТ-ангиопульмонографии на амбулаторном приеме через 3–6 месяцев.

Необходимо учитывать классификацию риска повторного эпизода ТЭЛА: в случае нашей пациентки К. — это промежуточный риск (3–8%), поскольку не были идентифицированы факторы риска и не найден источник эмболии, а эпизод ЛЭ был первым в ее жизни [2, 3]. В связи с этим прием антагониста витамина *К* был рекомендован больной на неопределенно долгий срок с контролем проведения КТ-ангиопульмонографии через шесть месяцев и далее — по показаниям.

Заключение. В настоящее время в Рекомендациях ESC по диагностике и лечению острой ЛЭ нет четких указаний на то, стоит ли делать повторное исследование КТ для контроля наличия тромбоза ЛЭ к концу срока госпитализации или далее в амбулаторном порядке, тогда как это может сыграть свою роль в определении сроков приема антикоагулянтов и оценки рисков рецидива и тяжести состояния в целом наряду с контролем ЭхоКГ и уровня Д-димера. Наш положительный опыт в назначении варфарина на стационарном этапе лечения ТЭЛА может быть использован в клинической практике с последующим рассмотрением вопроса о назначении уже новых оральных антикоагулянтов в амбулаторной практике спустя три месяца приема антагониста витамина *К* при оценке соотношения пользы и риска от продолжения использования антикоагулянтов, в том числе и на основании проведенного контроля с помощью КТ-ангиопульмонографии.

Конфликт интересов не заявлен.

References (Литература)

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020; 41 (4): 543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405.

2. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141 (Suppl): 419–94. DOI: 10,1378/chest.11–2301.

3. Andriashkin AV, Andriashkin VV, Arutuinov GP, et al. Russian clinical guidelines for diagnostics, treatment and prevention of venous thromboembolic disorders. Phlebology 2015; (2): 1–52. Russian (Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология 2015; (2): 1–52).

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 614.2 Обзор

КАЧЕСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И ВОПРОСЫ ФИНАНСОВОГО МЕНЕДЖМЕНТА (ОБЗОР)

Г. Ю. Сазанова *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения (с курсами правоведения и истории медицины), доцент, доктор медицинских наук;* ***И. Д. Мириева*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения (с курсами правоведения и истории медицины);* ***М. В. Еругина*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения (с курсами правоведения и истории медицины), профессор, доктор медицинских наук;* ***А. Д. Пономарев*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения (с курсами правоведения и истории медицины).*

QUALITY OF MEDICAL CARE AND FINANCIAL MANAGEMENT ISSUES (REVIEW)

G. Yu. Sazanova *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Professor at the Department of Health Organization and Public Health (with the Courses of Law and History of Medicine), Associate Professor, DSc;* ***I. D. Mirieva*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Postgraduate Student at the Department of Health Organization and Public Health (with the Courses of Law and History of Medicine);* ***M. V. Erugina*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head at the Department of Health Organization and Public Health (with the Courses of Law and History of Medicine), Professor, DSc;* ***A. D. Ponomarev*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Postgraduate Student at the Department of Health Organization and Public Health (with the Courses of Law and History of Medicine).*

Дата поступления — 25.10.2021 г. Дата принятия в печать — 24.11.2021 г.

Сазанова Г. Ю., Мириева И. Д., Еругина М. В., Пономарев А. Д. **Качество медицинской помощи и вопросы финансового менеджмента (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (4): 751–754.**

В обзоре проведен анализ нормативно-правовых актов и научных статей, касающихся системы контроля качества и финансового менеджмента. *Цель:* систематизировать теоретические и практические аспекты применения финансового менеджмента в организациях системы здравоохранения для поиска организационных решений, направленных на повышение качества медицинской помощи. Материалом исследования являлись публикации электронной научной библиотеки e-Library, нормативно-правовые акты, размещенные в системах «Консультант» и «Гарант», глубина поиска — 2006–2021 гг., формулировка запросов: «финансовый менеджмент в здравоохранении», «финансовый менеджмент и менеджмент качества в здравоохранении», поисковые запросы по фамилиям авторов. Всего проанализированы 26 публикаций. Публикации ученых доказывают значимую роль применения инструментов финансового менеджмента (бюджетирование, ориентированное на результат; стратегическое планирование деятельности медицинских организаций в плане выполнения государственного задания и целевых программ, мониторинг качества финансового менеджмента) в обеспечении качества медицинской помощи, предопределяют переход на стратегическое управление финансовыми средствами и использование риск-ориентированного подхода к планированию использования ресурсов.

Ключевые слова: качество медицинской помощи, финансовый менеджмент, ресурсы здравоохранения.

Sazanova GYu, Mirieva ID, Erugina MV, Ponomarev AD. **Quality of medical care and financial management issues (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (4): 751–754.**

The review analyzes the regulatory legal acts and scientific articles related to the quality control system and financial management. *Purpose:* to systematize the theoretical and practical aspects of the application of financial management in organizations of the health care system to find organizational solutions aimed at improving the quality of medical care. The material of the research were publications of the electronic scientific library e-library, regulatory legal acts posted in the «Consultant» and «Garant» systems, search depth: 2006–2021, wording of queries: «financial management in health care», «financial management and quality management in healthcare», search queries by author names. A total of 26 publications were analyzed. The publications of scientists prove the significant role of the use of financial management tools (performance-based budgeting; strategic planning of the activities of medical organizations in terms of fulfilling the state assignment and target programs, monitoring the quality of financial management) in ensuring the quality of medical care, predetermining the transition to strategic financial management and the use of risk-based approach to planning the use of resources.

Key words: quality of medical care, financial management, health care resources.

Введение. Одним из стратегических факторов рационального использования материальных, финансовых, кадровых и других ресурсов является формирование системы менеджмента качества в медицинской организации (МО), главная цель которой направлена на улучшение доступности и качества медицинской помощи.

Менеджмент качества, наряду с другими аспектами, включает в себя и финансовый менеджмент.

Цель — систематизировать теоретические и практические аспекты применения финансового менеджмента в организациях системы здравоохранения для поиска организационных решений, направленных на повышение качества медицинской помощи.

Материалом исследования являлись публикации электронной научной библиотеки e-Library, нормативно-правовые акты, размещенные в системах «Консультант» и «Гарант», глубина поиска — 2006–2021 гг., формулировка запросов: «финансовый менеджмент в здравоохранении» (1852 источника), «финансовый менеджмент и менеджмент качества в здравоохранении» (1640 источников), поисковые запросы по фамилиям авторов.

В федеральном законодательстве качество медицинской помощи определено как «совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата» [1, 2]. Итог исполнения государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи зависит от дающего наибольший эффект контроллинга за ресурсами, в том числе и финансовыми. Для того чтобы достичь запланированных показателей, необходимо рационально использовать имеющийся в организациях ресурсный аппарат.

В 2008 г. и 2015 г. приказами Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии приняты ГОСТ Р 53092–2008 «Национальный стандарт Российской Федерации системы менеджмента качества. Рекомендации по улучшению процессов в учреждениях здравоохранения» и ГОСТ Р ИСО 9001–2015 «Системы менеджмента качества. Требования», «координирующие применение системы менеджмента качества для организаций, которая при применении процессного подхода и риск-ориентированного мышления может помочь улучшить результаты ее деятельности и обеспечить прочную основу для инициатив, ориентированных на устойчивое развитие. Потенциальными преимуществами для медицинских организаций от применения системы менеджмента качества, основанной на вышеуказанных стандартах, являются: a) способность стабильно предоставлять продукцию и услуги, которые удовлетворяют требования потребителей и применимые законодательные и нормативные правовые требования; b) создание возможностей для повышения удовлетворенности потребителей; c) направление усилий на риски и возможности, связанные со средой и целями организации» [3, 4].

Демографическая, социально-экономическая ситуация, состояние кадровых и иных ресурсов существенно влияют на состояние качества медицинской помощи. Риск-ориентированный подход при использовании финансового менеджмента в системе здравоохранения позволит классифицировать, идентифицировать и минимизировать внешние и внутренние риски, в том числе и финансовые. Руководством организации должны быть оценены стратегические, финансовые и другие группы рисков [5, 6].

В. А. Попцова, Н. А. Назаренко (2018), М. П. Куркина (2017), О. А. Кочановская, А. С. Михайлюк (2015) рассматривают финансовый менеджмент как один из показателей эффективности использования ресурсов на отраслевом уровне. Инструментами финансового менеджмента являются бюджетирование, ориентированное на результат; стратегическое планирование деятельности МО в плане выполнения государственного задания и целевых программ, мониторинг качества финансового менеджмента. Важным инструментом финансового менеджмента является проведение клинико-экономического анализа с целью оценки и мониторинга расходов и доходов МО. Итоги оценки эффективности финансового менеджмента могут использоваться для реализации административно-управленческих распоряжений, в том числе при планировании предоставления платных и бесплатных медицинских услуг населению [7–10].

Многие авторы отмечают, что в условиях изменения финансирования деятельности бюджетных организаций со сметного на субсидиарное, перехода на одноканальное финансирование особую актуальность приобретает рациональное использование МО имеющихся материальных и финансовых ресурсов. Их эффективное использование при оказании медицинской помощи населению позволит улучшить ее доступность и качество. В данной ситуации финансовый менеджмент выступает как способ достижения результатов медицинской, социальной и экономической эффективности. Анализ финансовой деятельности МО во многом предопределяет эффективность принимаемых управленческих решений с целью повышения качества и доступности оказания медицинской помощи населению. Движение финансовых ресурсов в данном случае представляется как один из аспектов функционирования МО [11, 12].

Н. Ф. Князюк, С. А. Чеховская (2018) рассматривают понятие качества медицинской помощи с позиции логистической концепции и выделяют три потока в процессе оказания медицинской услуги — финансовый, материальный и информационный, которые тесно взаимосвязаны между собой. Ограничение финансирования, недостаточное обеспечение материальными ресурсами (несвоевременные поставки лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения, отсутствие или неисправное медицинское оборудование и т. д.) приводят к снижению доступности и качества медицинской помощи. Логистика эффективности финансового менеджмента в здравоохранении предполагает оценивать формулировку и определение цели и задач; предоставление информации; результаты сравнительного анализа параметров, организацию мер по ликвидации выявленных недостатков в планировании и применении финансовых ресурсов [13].

Г. М. Гайдаров в публикации 2019 г., а также в соавторстве с Е. А. Ломакиной (2020), Е. Н. Валиева (2019) считают, что экономическая устойчивость МО служит характеристикой, свидетельствующей о стабильном превышении доходов над расходами, свободном маневрировании денежными средствами по всем источникам финансирования и эффективном их использовании в лечебно-диагностическом

Ответственный автор — Сазанова Галина Юрьевна
Тел.: +7 (927) 2239406
E-mail: sazanovagu@yandex.ru

процессе. Она формируется в процессе всей производственно-хозяйственной деятельности и является главным компонентом общей устойчивости МО. Процессы системного планирования и мониторирования количественных и финансовых объемов медицинской помощи становятся важным разделом работы МО. Внедрение системы менеджмента в МО позволит объективно оценить и упорядочить работу сотрудников, выявить причины и своевременно предотвратить возможность возникновения дефицита финансирования, благодаря снижению и оптимизации расходов [14–16].

Эффективное планирование и расходование ресурсов на уровне МО позволит повысить доступность и качество оказываемой медицинской помощи. Анализ доходов, расходов, себестоимости, рентабельности медицинских услуг как один из основных средств финансового менеджмента позволит оценить полученные результаты и определить способы рационального использования финансов [17].

Р.А. Хальфин с соавт. (2020), Л.В. Токун (2014), Н.Н. Карякин (2014) в своих научных трудах указывают, что только оптимизация подходов к использованию финансовых ресурсов обеспечит достижение целевых значений, определяющих результативность менеджмента МО, цикл управления финансами которых состоит из трех составляющих: получения ресурсов, мониторинга производственных процессов и оценки эффективности их использования [18–20].

А.Ю. Вафин и И.И. Хайруллин (2015), А.С. Ковалев и О.М. Кочановская (2006), отмечают, что «концепция риск-ориентированных систем управления затратами тесно связана с процессным подходом, так как это помогает точно определить состав и характер затрат, т.е. точность соотнесения различных затрат с источниками их возникновения. Такое знание достигается с помощью процессной модели деятельности МО, в которой ее процессы связываются с используемыми ресурсами». Внедрение процессного подхода позволяет выстроить последовательность действий, при которой осуществляется контроллинг качества начала и завершения процесса. Процессный подход позволяет выявить причины низкого уровня качества оказания медицинской помощи в МО с учетом этапности ее оказания, особенности ее организации населению и изменить маршрутизацию пациентов со стационарного этапа на амбулаторный. Это обеспечит рациональное использование финансовых средств на уровне отрасли здравоохранения, что приведет к росту экономического эффекта [21–23].

Финансовый менеджмент и система менеджмента качества медицинской помощи, анализируя и оценивая экономическую эффективность МО, ее влияние на качество медицинской помощи, направлены на обеспечение высокого конкурентного потенциала МО на региональном уровне, препятствующего формированию дефектов в работе [24].

Проведенные О.А. Александровой (2017) и в соавторстве с О.А. Комоловой (2018) социологические исследования главных врачей, направленные на изучение мнения о проблемах финансирования МО, выявило недостаток финансовых средств на непрямые (накладные) расходы, приобретение нового оборудования и проведение косметического и капитального ремонта зданий и сооружений; дополнительные выплаты медицинским работникам. Более половины респондентов отметили несоответствие расчетных нормативов и реальных финансовых затрат МО. Руководители медицинских организаций разного уровня считают, что недостаточность финансирования и в то же время необходимость выполнения целевых показателей приводят к возникновению кредиторской задолженности. Это обусловливает снижение доступности и качества оказания медицинской помощи населению [25, 26].

Заключение. Проблемы применения финансового менеджмента в системе здравоохранения как на отраслевом, так и на региональном уровне в основном изучают специалисты экономического профиля. Научных исследований организаторов здравоохранения по указанной проблематике недостаточно. Анализ нормативно-правовых актов и публикаций ученых подтверждает значимую роль финансового менеджмента в обеспечении качества медицинской помощи и обоснованность перехода на стратегическое управление финансовыми средствами с использованием риск-ориентированного и процессного подходов в планировании и использовании ресурсов здравоохранения и требует дальнейшего изучения данной проблемы.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках НИОКТР от 30.04.2021 № 121051100308–8 «Медико-социологическое обоснование направлений совершенствования регионального здравоохранения».

References (Литература)

1. On the Fundamentals of Health Protection of Citizens in the Russian Federation: Federal Law dated November 21, 2011 №323-FZ. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/(5 Oct 2021). Russian (Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федер. закон от 21.11.2011 №323-ФЗ. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/(дата обращения 5.10.2021)).

2. On approval of the Requirements for the organization and conduct of internal quality control and safety of medical activities: Order of the Ministry of Health of Russia dated July 31, 2020 №785n. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_363867/(5 Oct 2021). Russian (Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности: приказ Минздрава России от 31.07.2020 № 785н. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_363867/(дата обращения: 05.10.2021)).

3. GOST R ISO 9001–2015 “Quality management systems. Requirements”. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_194941/(5 Oct 2021). Russian (ГОСТ Р ИСО 9001–2015 «Системы менеджмента качества. Требования». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_194941/(дата обращения: 05.10.2021)).

4. GOST R 53092–2008 “National standard of the Russian Federation for quality management systems. Recommendations for improving processes in healthcare institutions”. URL: http://www.consultant.ru/search/?q=4.%09ГОСТ+Р+53092–2008 (5 Oct 2021). Russian (ГОСТ Р 53092–2008 «Национальный стандарт Российской Федерации системы менеджмента качества. Рекомендации по улучшению процессов в учреждениях здравоохранения». URL: http://www.consultant.ru/search/?q=4.%09ГОСТ+Р+53092–2008/(дата обращения: 05.10.2021)).

5. Goloshchapova LV, Yakushina SO. Financial risk management in the health sector and ways to minimize them. Academy of Knowledge Bulletin 2019; 31 (2): 278–80. Russian (Голощапова Л.В., Якушина С.О. Управление финансовыми рисками в сфере здравоохранения и способы их минимизации. Вестник Академии знаний 2019; 31 (2): 278–80).

6. Knyazyuk NF, Nevmerzhitskiy PI. Compliance risk management. Business Education in the Knowledge Economy 2017; 6 (1): 51–6. Russian (Князюк Н.Ф., Невмержицкий П.И. Управление рисками соответствия (compliance risks). Бизнес-образование в экономике знаний 2017; 6 (1): 51–6).

7. Poptsova VA, Nazarenko NA. Analysis of financial resources as a factor of quality assurance of medical care. International Student Scientific Bulletin 2018; (1): 44. Russian (Попцова В.А., Назаренко Н.А. Анализ финансовых ресурсов как фактора обеспечения качества медицинской помощи. Международный студенческий научный вестник 2018; (1): 44).

8. Kurkina MP. Goal setting in financial management of medical institutions. In: Proceedings of X All-Russian scientific and practical conference with international participation, dedicated to the 25th anniversary of the biotechnology faculty and the 20th anniversary of the Department of Biological and Chemical Technology. Kursk: Kursk State Medical University, 2017; p. 169–72. Russian (Куркина М.П. Целеполагание в финансовом менеджменте медицинских учреждений. В кн.: Сб. материалов X Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвященной 25-летию биотехнол. факультета и 20-летию кафедры биолог. и хим. технологий. Курск: Курск. гос. мед. ун-т, 2017; с. 169–72).

9. Kochanovskaya OA, Mikhailyuk AS. Evolution of modern financial management tools in healthcare institutions. Accounting and Statistics 2015; 39 (3): 78–84. Russian (Кочановская О.А., Михайлюк А.С. Эволюция современных инструментов финансового менеджмента в учреждениях здравоохранения. Учет и статистика 2015; 39 (3): 78–84).

10. Mikhailyuk AS. Monitoring the effectiveness of financial management of healthcare services in the region: rationale and directions for development. Accounting and Statistics 2015; 38 (2): 80–7. Russian (Михайлюк А.С. Мониторинг эффективности финансового менеджмента услуг здравоохранения региона: обоснование и направления разработки. Учет и статистика 2015; 38 (2): 80–7).

11. Yerugina MV. Main directions of optimization of the process of organization of medical care to the population. Problems of Health Care Management 2008; (5): 57–60. Russian (Еругина М.В. Основные направления оптимизации процесса организации медицинской помощи населению. Проблемы управления здравоохранением 2008; (5): 57–60.)

12. Sazanova GYu. Scientific grounds of enhancing the effectiveness of organizing medical assistance to therapeutic patients. DSc abstract. Moscow, 2018; 46 p. Russian (Сазанова Г.Ю. Научное обоснование повышения эффективности организации медицинской помощи пациентам терапевтического профиля: автореф. дис…. докт. мед. наук. Москва, 2018; 46 с.)

13. Knyazyuk NF, Chekhovskaia SA. Logistical system of quality management on the example of the medical organization. Business Education in the Knowledge Economy 2018; 11 (3): 55–60. Russian (Князюк Н.Ф., Чеховская С.А. Логистическая система управления качеством на примере медицинской организации. Бизнес-образование в экономике знаний 2018; 11 (3): 55–60).

14. Gaidarov GM. On managing the economic sustainability of a medical organization. In: Topical issues of public health and health care at the level of the constituent entity of the Russian Federation. Proceedings of All-Russian scientific and practical conference dedicated to the 100th anniversary of Irkutsk State Medical University (1919-2019). Irkutsk, 2019; 160–2. Russian (Гайдаров Г.М. Об управлении экономической устойчивостью медицинской организации. В кн.: Актуальные вопросы общественного здоровья и здравоохранения на уровне субъекта Российской Федерации: сб. материалов Всерос. науч.-практ. конференции, посвященной 100-летию Иркутского государственного медицинского университета (1919-2019). Иркутск, 2019; 160–2).

15. Gaidarov GM, Lomakina EA. Medical and economic analysis of the activities of a medical organization as a management tool. Quality management system: experience and perspectives 2020; (9): 16–20. Russian (Гайдаров Г.М., Ломакина Е.А. Медико-экономический анализ деятельности медицинской организации как инструмент менеджмента. Система менеджмента качества: опыт и перспективы 2020; (9): 16–20).

16. Valieva EN. Revenue management of state and municipal medical organizations. Economic Sciences 2019; (172): 103–7. Russian (Валиева Е.Н. Управление доходами государственных и муниципальных медицинских организаций. Экономические науки 2019; (172): 103–7).

17. Budarin SS, Elbek YuV. Impact of resource management quality on access to health care. Bulletin of the Kazan State Agrarian University 2020; 59 (3): 88–93. Russian (Бударин С.С., Эльбек Ю.В. Влияние качества управления ресурсами на доступность медицинской помощи. Вестн. Казан. гос. аграр. ун-та 2020; 59 (3): 88–93).

18. Halfin RA, Avksentieva MV, Muravyov DN, Orlov SA. Model of interaction between medical organizations based on the principles of fund management — a way to improve the efficiency of primary health care. Manager of Health Care 2020; (8): 3–11. Russian (Хальфин Р.А., Авксентьева М.В., Муравьев Д.Н., Орлов С.А. Модель взаимодействия между медицинскими организациями на принципах фондодержания — способ повышения эффективности деятельности первичного звена здравоохранения. Менеджер здравоохранения 2020; (8): 3–11).

19. Tokoun LV. The structure of medical care as a factor of increase its effectiveness. University Bulletin 2014; (13): 82–5. Russian (Токун Л.В. Структура медицинской помощи как фактор повышения ее эффективности. Вестник университета 2014; (13): 82–5).

20. Karyakin NN. Assessment of helthcare effectiveness dependence on its structure. University Bulletin 2014; (8): 115–9. Russian (Карякин Н.Н. Оценка зависимости эффективности медицинской помощи от ее структуры. Вестник университета 2014; (8): 115–9).

21. Vafin AYu, Khayrullin II. To the question of efficiency improving of medical institution's activity. Public Health and Healthcare 2015; 45 (1): 67–76. Russian (Вафин А.Ю., Хайруллин И.И. К вопросу о повышении эффективности деятельности медицинской организаций. Общественное здоровье и здравоохранение 2015; 45 (1): 67–76).

22. Khayrullin II. Process approach and formalization of processes in the activities of a medical organization. Quality Management in Healthcare 2015; (1): 3–13. Russian (Хайруллин И.И. Процессный подход и формализация процессов в деятельности медицинской организации. Управление качеством в здравоохранении 2015; (1): 3–13).

23. Kovalev AS, Kochanovskaya OM. Methodological approaches to the formation of a financial resource management system for an enterprise. Financial Research 2006; (13): 106–15. Russian (Ковалев А.С., Кочановская О.М. Методические подходы к формированию системы управления финансовыми ресурсами предприятия. Финансовые исследования 2006; (13): 106–15).

24. Sazanova GY, Vlasova MV, Dolgova EM, Razdevilova OP. Problems in the provision of medical care for patients with diseases of the circulatory system at the regional level and possible ways of improving the quality of medical assistance. Fundamental research 2015; (1-5): 1038–1041. Russian (Сазанова Г.Ю., Власова М.В., Долгова Е.М., Раздевилова О.П. Проблемы качества оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями органов кровообращения на региональном уровне и возможные пути их преодоления. Фундаментальные исследования 2015; (1-5): 1038–1041).

25. Aleksandrova OA. Reform of budgetary institutions: the view of patients and doctors. Humanities Sciences. Bulletin of the Financial University 2017; 25 (1): 54–63. Russian (Александрова О.А. Реформа бюджетных учреждений: мнение пациентов и врачей. Гуманитарные науки. Вестник финансового университета 2017; 25 (1): 54–63).

26. Alexandrova OA, Komolova OA. Healthcare reform: heads of medical organizations at the forefront of problems (part 1). Population 2018; 21 (4): 96–108. Russian (Александрова О.А., Комолова О.А. Реформа здравоохранения: руководители медучреждений на острие проблем (часть первая). Народонаселение 2018; 21 (4): 96–108).

УДК 614.2:349 Обзор

ТЕЛЕМЕДИЦИНА В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМЫ ОГРАНИЧЕНИЯ ДОСТУПНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НА ОТДАЛЕННЫХ ТЕРРИТОРИЯХ: ПРАВОВЫЕ БАРЬЕРЫ ВНЕДРЕНИЯ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ (ОБЗОР)

Г.М. Барашков *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения (с курсами правоведения и истории медицины), кандидат политических наук;* ***М.Г. Еремина*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, соискатель кафедры общественного здоровья и здравоохранения (с курсами правоведения и истории медицины), доцент, кандидат медицинских наук;* ***В.Г. Субботина*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, кандидат медицинских наук.*

TELEMEDICINE IN SOLVING THE PROBLEM OF RESTRICTING THE AVAILABILITY OF MEDICAL CARE IN REMOTE AREAS: LEGAL BARRIERS OF IMPLEMENTATION AND OPERATION (REVIEW)

G.M. Barashkov *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Docent at the Health Organization and Public Health Department (the courses of Law and History of Medicine), PhD;* ***M.G. Eremina*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Applicant at the Department of Health Organization and Public Health (with the courses of Law and History of Medicine), Associate Professor, PhD;* ***V.G. Subbotina*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Associate Professor at the Propedeutics of Internal Diseases Department, PhD.*

Дата поступления — 12.11.2021 г. Дата принятия в печать — 24.11.2021 г.

Барашков Г.М., Еремина М.Г., Субботина В.Г. **Телемедицина в решении проблемы ограничения доступности медицинской помощи на отдаленных территориях: правовые барьеры внедрения и функционирования (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (4): 755–760.**

В системе здравоохранения цифровые технологии обладают обширным потенциалом. С целью выявления правовой неурегулированности внедрения и эффективного функционирования телемедицины авторами проанализированы нормативно-правовые акты в сфере телемедицины, указаны правовые барьеры (невозможность проводить дистанционную диагностику заболеваний и лечить пациентов, несовершенство законодательства в области защиты персональных данных, отсутствие правовой конфиденциальности, отсутствие конфиденциальности при передаче, хранении и обмене информацией между медицинскими работниками, находящимися в различных юрисдикциях, вопросы аутентификации медицинских работников и риски медицинской ответственности специалистов, отсутствие всеобъемлющей стандартизации), для преодоления которых необходимо изменение и принятие ряда федеральных нормативно-правовых актов, способных обеспечить правовую поддержку и нормальное функционирование телемедицины в нашей стране. Авторами проведен анализ 42 публикаций из отечественных и зарубежных наукометрических, реферативных и полнотекстовых баз данных (eLibrary, SCOPUS, Web of Science, Medline, PubMed, Научной электронной библиотеки, ciberleninka.ru и др.) за период 2001–2021 гг. Авторы приводимых в статье публикаций фиксируют правовую неурегулированность в области оказания телемедицинских услуг, замедляющих ее внедрение и распространение.

Ключевые слова: телемедицина, правовые барьеры, цифровое здравоохранение, правовое регулирование, информационные технологии.

Barashkov GM, Eremina MG, Subbotina VG. **Telemedicine in solving the problem of restricting the availability of medical care in remote areas: legal barriers of implementation and operation (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (4): 755–760.**

In the healthcare system digital technology has tremendous potential. In order to identify the legal lack of regulation in the solution to the implementation and effective functioning of telemedicine, the authors analyzed a number of regulatory legal acts in the field of telemedicine, indicated legal barriers (impossibility to conduct remote diagnosis of diseases and treat patients, imperfection of legislation in the field of personal data protection, lack of legal confidentiality, lack of confidentiality when transferring, storing and exchanging information between medical professionals located in different jurisdictions, the issues of authentication of medical workers and the risks of medical responsibility of specialists, the lack of comprehensive standardization), to overcome which it is necessary to change and adopt a number of federal regulations that can provide legal support and normal functioning of telemedicine in our country. The authors analyzed 42 publications from domestic and foreign scientometric, abstract and full-text databases (eLibrary, SCOPUS, Web of Science, Medline, PubMed, Scientific Electronic Library, ciberleninka.ru, and others) for the period 2001–2021. The authors of the publications cited in the article record the legal lack of regulation in the provision of telemedicine services, which slows down its implementation and distribution.

Keywords: telemedicine, legal barriers, digital health care, legal regulation, information technology.

Введение. В условиях наблюдающегося в последние десятилетия дефицита квалифицированных медицинских кадров, особенно в отдаленных, сельских и труднодоступных районах России, применение телемедицины может стать эффективным средством оказания качественной медицинской помощи, поскольку она способна преодолевать территориальные и временные барьеры между медицинскими работниками и пациентами. У граждан, вне зависимости от их места проживания и наличия возможностей, появляется право на доступность получения консультаций и лечения в ведущих медицинских центрах [1].

Тема развития и внедрения телемедицинских технологий созвучна с обеспечением и реализацией конституционных прав граждан на качественную и доступную высококвалифицированную медицинскую помощь, в независимости от их социального положения и территориального местонахождения, то, что гарантированно ст. 41 Конституции РФ [2] и является важным фактором развития Российской Федерации как социального государства [3–5].

Ответственный автор — Барашков Григорий Михайлович
Тел.: +7 (917) 2047755
E-mail: eternity65@yandex.ru

Вместе с тем, несмотря на свой потенциал, успехи внедрения телемедицины неравномерны в разных регионах страны. Телемедицине еще только предстоит полномасштабное внедрение в повседневную практику оказания медицинских услуг в системе здравоохранения.

С целью выявления правовой неурегулированности внедрения и эффективного функционирования телемедицины нами проанализированы нормативно-правовые акты в сфере телемедицины проведен анализ 42 публикаций из отечественных и зарубежных наукометрических, реферативных и полнотекстовых баз данных (eLibrary, SCOPUS, Web of Science, Medline, PubMed, Научной электронной библиотеки, ciberleninka.ru и др.) за период 2001–2021 гг.

Ряд авторов видят в недостаточной долговечности многих начинаний телемедицины, проблему ее внедрения и эффективного функционирования, реализации, в имеющихся препятствиях, юридических барьерах (невозможность проводить дистанционную диагностику заболеваний и лечить пациентов [6–8], несовершенство законодательства в области защиты персональных данных [9, 10], отсутствие правовой конфиденциальности [11], отсутствие конфиденциальности при передаче, хранении и обмене информацией между медицинскими работниками, находящимися в различных юрисдикциях [12, 13], вопросы аутентификации медицинских работников и риски медицинской ответственности специалистов [14, 15], отсутствие всеобъемлющей стандартизации [16], отсутствие юридической защиты и лицензирования врачей, осуществляющих телеконсультации [17], препятствующих использованию телемедицинских технологий.

Степень развития телемедицины легче оценить, если имеется нормативно-правовая база, разработана национальная политика в области электронного здравоохранения, имеется достаточное количество обученного персонала, производится регулярное финансирование и составляются долгосрочные планы. По мнению ряда авторов, телемедицина в целом должна соответствовать множеству правовых и этических требований, особенно в сфере защиты частной жизни и конфиденциальности данных пациента [18–20].

Очевидно, что появление столь крупного проекта в развитии здравоохранения повлекло за собой необходимость структурированного нормативного регулирования. В Российской Федерации вопросы оказания медицинских услуг с помощью телемедицинских технологий получают правовое регулирование с 2001 г., когда с целью координации и оптимизации работ по созданию и использованию телемедицинских технологий был принят совместный приказ Минздрава России №344 и РАМН №76 от 27 августа 2001 г. «Об утверждении концепции развития телемедицинских технологий в Российской Федерации и плана ее реализации» [21]. Данный документ рассматривал телемедицину как «медицину на расстоянии» и ставил целью не только развитие взаимодействия по линии «врач — пациент» и «врач — врач», но и усовершенствование образовательных технологий, возможностей проведения экзаменов и тестирования, перспектив взаимодействия врачей со спасателями и др. Среди первоначальных задач телемедицины в рамках концепции стояли следующие направления: консультации сложных больных на различных этапах оказания помощи, экстренные консультации больных, находящихся в критическом состоянии; консультации в процессе оказания помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях, догоспитальное консультирование больных для уточнения предварительного диагноза (метода лечения и решения вопроса о месте и сроках предстоящего лечения) [22].

Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 28 апреля 2011 г. №364 утверждена «Концепция создания единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения» [23]. Однако только со вступлением в законную силу с 1 января 2018 г. Федерального закона от 29 июля 2017 г. №242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья» [24] в федеральном законодательстве были закреплены особенности оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий, электронного документооборота в данной сфере, а также регулирования информационных систем в сфере здравоохранения.

Закон №242-ФЗ предоставляет медицинским работникам следующие возможности:

— проводить дистанционные консультации с использованием телефонии и средств видеосвязи;

— корректировать схему терапии при условии, что пациент уже был лично на приеме;

— давать рекомендации, к какому узкопрофильному специалисту обратиться в том или ином случае;

— рассказать, какие анализы необходимо сдать перед очным визитом в клинику.

Указанными изменениями была введена в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. статья 36.2 «Особенности медицинской помощи, оказываемой с применением телемедицинских технологий» [25], в которой предписывались особенности оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий. Во исполнение данной нормы приказом Министерства здравоохранения РФ №965н от 30 ноября 2017 г. был утвержден Порядок организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий [26]. Настоящий порядок определяет правила применения телемедицинских технологий при организации и оказании медицинскими организациями государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения медицинской помощи и включает в себя:

порядок организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;

порядок организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников с пациентами и (или) их законными представителями [8].

Федеральный закон №323-ФЗ в статье 36.2 «Особенности медицинской помощи, оказываемой с применением телемедицинских технологий» устанавливает следующие виды медицинских услуг для пациентов с использованием телемедицинских технологий, когда возможна консультация:

— первичная телемедицинская (дистанционная) консультация, которая ограничивается возможностью осуществления профилактики, сбора, анализа жалоб пациента и данных анамнеза, оценки эффективности лечебно-диагностических мероприятий, медицинского наблюдения за состоянием здоровья

пациента и представляет собой рекомендацию о необходимости проведения очного осмотра у врача;

— коррекция ранее назначенного лечащим врачом лечения при условии установления им диагноза и назначения лечения на очном приеме (осмотре, консультации) [27].

Таким образом, Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» № 323-ФЗ предусматривает использование телемедицины исключительно в информационных целях, то есть в рамках телемедицинской консультации врач не может осуществлять коррекцию раннее назначенного лечения или диагноза без очного осмотра. Наблюдение за состоянием здоровья пациента также возможно только после очного приема. Исходя из описанного механизма, отечественная телемедицина не позволяет без очного посещения врача определить заболевание и получить назначенное лечение. По мнению исследователей Н.В. Путило и Н.С. Волковой, такая форма должна перерасти в самостоятельную форму оказания медицинской помощи на основании практики, достижений технологий и учета профессионального мнения медицинского сообщества, и в связи с этим необходимы новые изменения в законодательстве, поскольку главной целью телемедицины является обеспечение доступности медицины в труднодоступной местности, следовательно, потребность в дистанционной диагностике необходима [28].

По мнению В.К. Шайдуллиной, отсутствие в российском законодательстве прямого ответа на вопрос о правомочии врача дистанционно диагностировать и лечить заболевания выступает одной из ключевых проблем развития телемедицинских услуг. Следует отметить, что Минздравом России не установлены ни этапы оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий, ни структурные подразделения, которые такую помощь оказывают, ни стандарты оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий, которые определяли бы минимальное оснащение кабинета врача, оказывающего телемедицинские услуги, а также цели его деятельности [22].

По мнению Е.И. Ращупкиной, следует обратить внимание на то, что не все термины, содержащиеся в статье 36.2 Федерального закона №323-ФЗ позволяют корректно применять их на практике. В частности, законодатель оперирует понятием «консультация», при этом нормативное определение данного понятия в законе отсутствует. Данное обстоятельство в некоторой степени затрудняет разграничение понятий «консультация» и «лечение», что не вносит ясности в вопрос о том, какие врачебные манипуляции могут осуществляться в рамках дистанционной консультации пациента, а какие — исключительно при очном приеме [29].

Ряд авторов считают, что несомненным сдерживающим фактором развития телемедицины является наличие излишнего формализма в вопросах оказания медицинской помощи с использованием информационно-телекоммуникационных технологий, которые проявляются в требованиях необходимости оказания телемедицинских услуг с учетом наличия оборудованного в соответствии с лицензионными требованиями помещения [30], идентификации пациентов через Единую систему идентификации и аутентификации (ЕСИА). Данная процедура подразумевает, что получить телемедицинскую услугу смогут только те граждане, у кого имеется подтвержденная учетная запись на портале госуслуг [31] и обязательное подключение к Единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения, а также возможность оказания медицинской помощи только медицинскими работниками, включенными в федеральный реестр, обладающими усиленной квалифицированной электронной подписью [32].

По мнению ряда авторов, использование ЕСИА является не самым удачным вариантом в использовании оказания медицинских услуг [33]. Помимо определенных организационных сложностей в подтверждении личности, включающих обращение граждан в уполномоченную организацию, получения электронной подписи, не ясным остается вопрос, как можно получить телемедицинскую услугу пациентом анонимно, если все равно обязательна аутентификация при помощи ЕСИА [34]?

Не менее остро с внедрением телемедицины стоит вопрос с информационной безопасностью персональных данных пациентов и нарушением конфиденциальности врачебной тайны. Проблема угрозы безопасности в информационных системах существуют для любых типов информации, в том числе для медицинской информации и персональных данных [35].

В Федеральном законе от 27 июля 2006 г. «О персональных данных», под персональными данными понимается любая информация, относящаяся к прямо или косвенно определенному или определяемому физическому лицу [36]. При этом согласно статье 13 закона №323-ФЗ сведения о факте обращения гражданина за оказанием медицинской помощи, состоянии его здоровья и диагнозе, иные сведения, полученные при его медицинском обследовании и лечении, попадают также под квалификацию врачебной тайны [25]. И если режим защиты врачебной тайны в российском законодательстве определен и проработан в достаточной степени, и применительно к телемедицине каких-то его особенностей не установлено, то правовое регулирование персональных данных в этом случае представляется не столь очевидным [37].

Нормальное функционирование телемедицины предполагает обязательное использование Интернета, что повышает возможность утечки информации либо угрозы взлома, нарушения конфиденциальности, целостности существующей информации [38].

Еще одной проблемой обработки и хранения информации о персональных данных пациентов является отсутствие нормативного закрепления требований к серверам, на которых хранится конфиденциальная информация, и порядка доступа к ним. Между тем при размещении данных пациентов на взаимосвязанных системах хранения должна быть установлена процедура доступа к данным о конкретном пациенте только тем медицинским работником, у кого есть на это законное основание. Разумеется, при обработке и хранении таких данных целесообразно использовать системы защиты и шифрования информации и реализовывать другие меры, которые должны предприниматься при хранении персональных данных, однако законодательно подобные требования никак не урегулированы [39].

К числу проблем при оказании медицинской помощи посредством телемедицинских технологий также относится и сложность в получении медицинским учреждением письменного согласия на обработку персональных данных пациента при оказании телемедицинских услуг, поскольку в случае обработки специальных категорий персональных данных согла-

сие должно быть оформлено исключительно в письменной форме [40].

Еще одним важным аспектом является особенность получения добровольного информированного согласия, которое рассматривается как необходимое условие медицинского вмешательства, согласно пункту 1 статьи 20 закона №323-ФЗ. Такое согласие может быть оформлено как в бумажной, так и в электронной форме: в виде документа, подписанного усиленной квалифицированной электронной подписью или простой электронной подписью посредством применения ЕСИА, либо документа, подписанного усиленной квалифицированной электронной подписью медицинского работника. С одной стороны, усиленная квалифицированная электронная подпись является одним из наиболее достоверных способов точного установления лица, подписывающего электронный документ, с другой стороны, получение данной подписи представляет собой достаточно сложную процедуру, что в значительно степени влияет на желание пациентов и медицинских организаций пользоваться такими услугами и в конечном счете тормозит процесс развития телемедицины [41].

Несомненным мощным импульсом в развитии телемедицины стала бы возможность выхода оказания медицинских услуг посредством телемедицинских технологий за рамки национальных границ. Однако в настоящее время отсутствует международная правовая база, позволяющая медицинским работникам оказывать услуги в разных странах; отсутствует политика в области защиты частной жизни пациентов и конфиденциальности при передаче, хранении и обмене данными между медицинскими работниками, находящимися в различных юрисдикциях, то есть непонятно, законы какой страны имеют первоочередную юридическую силу в отношении оказания данных услуг [42].

Заключение. Таким образом, правовая неурегулированность телемедицины в большей степени обусловлена двумя факторами:

во-первых, данное явление представляет собой относительно новое для сферы здравоохранения, в котором медицинское сообщество и регуляторы не определились с пределами возможностей телемедицины и возможными рисками, которые могут возникнуть в ходе ее внедрения;

во-вторых, комплексный характер внедрения телемедицины, обусловленный возникновением этико-правовых, социально-экономических, технологических рисков, требует соблюдения не только вопросов «медицинского» законодательства, но и лицензионных требований, требований в сфере защиты персональных данных, обеспечения врачебной тайны.

Реализация и успешное функционирование телемедицинского проекта в отечественном здравоохранении является сложной задачей для правового регулирования, поскольку сама телемедицина выступает как комплексное явление, включающая необходимость внедрения цифровых технологий, защиту здоровья граждан, а также обеспечение их информационной безопасности. Данные обстоятельства создают для отечественной телемедицины ряд рисков, барьеров, замедляющих ее внедрение и распространение.

К основным недостаткам функционирования телемедицины можно отнести невозможность проводить дистанционную диагностику заболеваний и лечить пациентов, а также несовершенство законодательства в области защиты персональных данных.

Полагаем, что активизация правового регулирования в области телемедицины позволит снять имеющиеся барьеры правового характера и позволит более активному внедрению телемедицинских технологий в российское здравоохранение.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Fedorov VF, Joiner VL. Problems of Russian Telemedicine and Ways to Solve Them (a Brief Expert Assessment). Telemedicine 2008; (5): 43–51. Russian (Федоров В.Ф., Столяр В.Л. Проблемы российской телемедицины и пути их решения (краткая экспертная оценка). Телемедицина 2008; (5): 43–51).

2. The Constitution of the Russian Federation. URL: http://duma.gov.ru/(22 July 2021). Russian (Конституция РФ. URL: http://duma.gov.ru/(дата обращения: 22.07.2021).

3. Chirkin VE. Constitution and welfare state: legal and factual indicators. Journal of Russian Law 2008; (12): 24–33. Russian (Чиркин В.Е. Конституция и социальное государство: юридические и фактические индикаторы. Журнал российского права 2008; (12): 24–33).

4. Talapina EV. Evolution of human rights in the digital age. Proceedings of the Institute of State and Law of the Russian Academy of Sciences 2019; 14 (3): 122–40. Russian (Талапина Э.В. Эволюция прав человека в цифровую эпоху. Труды Института государства и права РАН 2019; 14 (3): 122–40).

5. Message of the President of the Russian Federation to the Federal Assembly dated 01 December 2016. Parliamentary newspaper 2016; (45). Russian (Послание Президента РФ Федеральному Собранию от 01.12.2016. Парламентская газета 2016; (45)).

6. Zubarev SM. Implementation of the National Technology Initiative: on the relationship between the concepts of “administrative barriers” and “legal barriers”. Administrative Law and Process 2018; (10): 4–9. Russian (Зубарев С.М. Реализация Национальной технологической инициативы: о соотношении понятий «административные барьеры» и «правовые барьеры». Административное право и процесс 2018; (10): 4–9).

7. Tretyakova EP. Legal aspects of telemedicine regulation. Digital Law 2020; 1 (2): 58. Russian (Третьякова Е.П. Правовые аспекты регулирования телемедицины. Цифровое право 2020; 1 (2): 58).

8. Melik-Huseynov DV, Khodyreva LA, Turzin PS, et al. Telemedicine: regulatory support, realities and prospects of application in domestic healthcare. Medical Alphabet. The series “Review” 2019; (2): 40). Russian (Мелик-Гусейнов Д.В., Ходырева Л.А., Турзин П.С. и др. Телемедицина: нормативно-правовое обеспечение, реалии и перспективы применения в отечественном здравоохранении. Медицинский алфавит. Серия «Обозрение» 2019; (2): 40).

9. Gleiss A, Lewandowski S. Removing barriers for digital health through organizing ambidexterity in hospitals. Journal of Public Health: From Theory to Practice 2021; (2021): 1–15. DOI: https://doi.org/10.1007/s10389-021-01532-y.

10. Korobkova OK. Digitalization as a new stage in the genesis of healthcare services. Business. Education. Law 2020; 1 (50): 255–61. Russian (Коробкова О.К. Цифровизация как новый этап генезиса услуг сферы здравоохранения. Бизнес. Образование. Право 2020; 1 (50): 255–61).

11. Egorova AV. Digitalization of the regional healthcare system in the digital economy. Scientific Yearbook of the Center for Analysis and Programming 2018; 2 (1): 256–61. Russian (Егорова А.В. Цифровизация системы здравоохранения регионов в условиях цифровой экономики. Научный ежегодник Центра анализа и программирования 2018; 2 (1): 256–61).

12. Puzin SN, Sertakova OV, Reshetov DN. Telemedicine as a vector of innovative development of the system of providing services in the healthcare sector. Bulletin of the All-Russian Society of Specialists in Medical and Social Expertise, Rehabilitation and Rehabilitation Industry 2018; (2): 65–73. Russian (Пузин С.Н., Сертакова О.В., Решетов Д.Н. Телемедицина как вектор инновационного развития системы оказания услуг в сфере здравоохранения. Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии 2018; (2): 65–73).

13. Maksimov IB, Diashev AN, Sinopalnikov VI, et al. History, analysis, state and prospects of development of telemedicine. Journal of Telemedicine and eHealth 2018; 8 (3): 103–10. Russian (Максимов И.Б., Диашев А.Н., Синопальников В.И. и др. История, анализ, состояния и перспективы развития телемедицины. Журнал телемедицины и электронного здравоохранения 2018; 8 (3): 103–10).

14. Borodin MV. On the terms and principles in the field of electronic document management. Actual Problems of Russian Law 2016; (2): 102–9. Russian (Бородин М.В. О терминах и принципах в сфере электронного документооборота. Актуальные проблемы российского права 2016; (2): 102–9).

15. Kundryukov VA. Digitalization of healthcare: achievements and challenges. In: National concept of quality: state and public protection of consumer rights: Collection of abstracts of the international scientific and practical conference. St. Petersburg: Cult-inform-press, 2019; p. 197–200. Russian (Кундрюков В.А. Цифровизация здравоохранения: достижения и вызовы. В кн.: Национальная концепция качества: государственная и общественная защита прав потребителей: сб. тез. докл. междунар. науч.-практ. конференции. СПб.: Культ-информ-пресс, 2019; с. 197–200).

16. Nohl-Deryk P, Brinkmann J, Gerlach F, et al. Hürdenbei der Digitalisierung der Medizinin Deutschland (Barriers for Digitalization in the German Medicine Sector). Gesundheitswesen 2018; (80): 939–45. DOI: 10.1055/s-0043–121010.

17. Ovchinnikov VV. Telemedicine: problems of legal regulation. Pacific Medical Journal 2013; 53 (3): 12–5. Russian (Овчинников В.В. Телемедицина: проблемы правового регулирования. Тихоокеанский медицинский журнал 2013; 53 (3): 12–5).

18. Popova AV. Telemedicine in Russia and abroad: on the issue of legal regulation. Bulletin of the Moscow City Pedagogical University. Series: Legal Sciences 2019; 33 (1): 53–60. Russian (Попова А.В. Телемедицина в России и за рубежом: к вопросу о правовом регулировании. Вестник Московского городского педагогического университета. Серия: Юридические науки 2019; 33 (1): 53–60).

19. Sokolenko NN, Bagnyuk ME, Bagnyuk DV. Provision of medical care using telemedicine technologies: some problems of legal regulation. Medical Law 2018; (4): 14–7. Russian (Соколенко Н.Н., Багнюк М.Е., Багнюк Д.В. Оказание медицинской помощи с применением телемедицинских технологий: некоторые проблемы правового регулирования. Медицинское право 2018; (4): 14–7).

20. Smyshlyaev AV, Melnikov YY, Platonova NI. Telemedicine technologies in the system of primary health care in the Russian Federation at the present stage: legal aspect. Medical Law 2018; (4): 16–21. Russian (Смышляев А.В., Мельников Ю.Ю., Платонова Н.И. Телемедицинские технологии в системе оказания первичной медико-санитарной помощи в Российской Федерации на современном этапе: правовой аспект. Медицинское право 2018; (4): 16–21).

21. On approval of the Concept of development of telemedicine technologies in the Russian Federation and its implementation plan: Order of 27 Aug 2001 №344/76. URL: https://docs.cntd.ru/document/901796267 (22 July 2021). Russian (Об утверждении Концепции развития телемедицинских технологий в Российской Федерации и плана ее реализации: приказ от 27 авг. 2001 г. №344/76. URL: https://docs.cntd.ru/document/901796267 (дата обращения: 22.07.2021)).

22. Shaidullina VK. Problems of legal regulation of telemedicine in the digital economy. Society: politics, economics, law 2018; 61 (8): 92–6. Russian (Шайдуллина В.К. Проблемы правового регулирования телемедицины в условиях цифровой экономики. Общество: политика, экономика, право 2018; 61 (8): 92–6).

23. On approval of the concept of creating a unified state information system in the field of health care: Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia of 28 Apr 2011 №364. URL: https://docs.cntd.ru/document/902276660 (22 July 2021). Russian (Об утверждении концепции создания единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения: приказ Минздравсоцразвития России от 28 апр. 2011 г. №364. URL: https://docs.cntd.ru/document/902276660 (дата обращения: 22.07.2021)).

24. On Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation on the Application of Information Technologies in the Field of Health Protection: Federal Law dated 29 July 2017 №242. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_221184/(22 July 2021). Russian (О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья: Федер. закон от 29 июля 2017 г. №242-ФЗ. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_221184/(дата обращения: 22.07.2021)).

25. On the basics of public health protection in the Russian Federation: Federal Law dated 21 Nov 2011 №323-FZ. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc (27 July 2021). Russian (Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федер. закон от 21 нояб. 2011 г. №323-ФЗ. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc (дата обращения: 27.07.2021)).

26. On approval of the procedure for organizing and providing medical care using telemedicine technologies: Order of the Ministry of Health of Russia dated 30 Nov 2017 №965n. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_287515/(27 July 2021). Russian (Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий: приказ Минздрава России от 30 нояб. 2017 г. №965н. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_287515/(дата обращения: 27.07.2021)).

27. Bazina OO, Simenyura SS. Telemedicine: advantages, disadvantages, realities (legal analysis and practical application). Medical Law 2020; (3): 32–8. URL: http://juridcons.com/article/28881/(27 July 2021). Russian (Базина О.О., Сименюра С.С. Телемедицина: достоинства, недостатки, реалии (правовой анализ и практическое применение). Медицинское право 2020; (3): 32–8. URL: http://juridcons.com/article/28881 (дата обращения: 27.07.2021)).

28. Putilo NV, Volkova NS. Telemedicine: the needs of society and the possibilities of legislation. Journal of Russian Law 2018; 258 (6): 124–35. Russian (Путило Н.В., Волкова Н.С. Телемедицина: потребности общества и возможности законодательства. Журнал российского права 2018; 258 (6): 124–35).

29. Rashchupkina EI. On the issue of some definitions of the Federal Law “On the Fundamentals of Health Protection of Citizens of the Russian Federation”. Siberian Legal Bulletin 2012; 56 (1): 41–45. Russian (Ращупкина Е.И. К вопросу о некоторых дефинициях Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». Сибирский юридический вестник 2012; 56 (1): 41–5).

30. Smirnova EA, Shishanova AA. Telemedicine in the new legal realities. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/telemeditsina-v-novyh-pravovyh-realiyah (4 Nov 2021). Russian (Смирнова Е.А., Шишанова А.А. Телемедицина в новых правовых реалиях. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/telemeditsina-v-novyh-pravovyh-realiyah (дата обращения: 04.11.2021).

31. Baranov AA, Vishneva EA, Namazova-Baranova LS. Telemedicine — prospects and difficulties before a new stage of development. Pediatric Pharmacology 2013; 10 (3): 6–11. Russian (Баранов А.А., Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Телемедицина — перспективы и трудности перед новым этапом развития. Педиатрическая фармакология 2013; 10 (3): 6–11).

32. Smirnova KM. The problem of information security in the context of using the “Internet of Things” in medicine. Medical Law 2019; (1): 31–7. Russian (Смирнова К.М. Проблема информационной безопасности в контексте использования «Интернета вещей» в медицине. Медицинское право 2019; (1): 31–7).

33. Pospelova SI, Sergeev YD, Pavlova YV, Kamenskaya NA. The legal regime for the use of telemedicine technologies and the introduction of electronic document management: the current state of legal regulation and development prospects. Medical Law 2018; (5): 24–33. Russian (Поспелова С.И., Сергеев Ю.Д., Павлова Ю.В., Каменская Н.А. Правовой режим применения телемедицинских технологий и внедрения электронного документооборота: современное состояние правового регулирования и перспективы развития. Медицинское право 2018; (5): 24–33).

34. Stolbov AP. On the definition and classification of telemedicine services. Medical Doctor and IT 2015; (2): 12–28. Russian (Столбов А.П. Об определении и классификации телемедицинских услуг. Врач и информационные технологии 2015; (2): 12–28).

35. Zhuravlev MS. Personal data protection in telemedicine. Right. Journal of the Higher School of Economics 2016; (3): 72–84. Russian (Журавлев М.С. Защита персональных данных в телемедицине. Право. Журнал Высшей школы экономики 2016; (3): 72–84).

36. On Personal Data: Federal Law dated 27 July 2006 №152. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_6180/(4 Nov 2021). Russian (О персональных данных: Федер. закон от 27 июля 2006 г. №152-ФЗ. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_6180/ (дата обращения: 04.11.2021)).

37. Zhuravlev MS. Legal support of electronic document management in telemedicine. Information Law 2017; (4): 10–15. Russian (Журавлев М.С. Правовое обеспечение электронного документооборота в телемедицине. Информационное право 2017; (4): 10–15).

38. Kureneva NR. Legal regulation of the provision of telemedicine services. Economy and Society 2017; 39 (8): 462–6. Russian (Куренева Н.Р. Правовое регулирование оказания телемедицинских услуг. Экономика и социум 2017; 39 (8): 462–6).

39. Lositskiy AO, Borshchuk EL, Chuprov AD. Legal problems of introduction of telemedicine treatment and diagnostic services into the state financing system at the present stage. Modern Technologies in Ophthalmology 2017; (4): 138–40. Russian (Лосицкий А.О., Борщук Е.Л., Чупров А.Д. Правовые проблемы внедрения телемедицинских лечебно-диагностических услуг в государственную систему финансирования на современном этапе. Современные технологии в офтальмологии 2017; (4): 138–40).

40. Levanov VM. Informed voluntary consent of the patient as an element of legal support for telemedicine consultation. Journal of Telemedicine and eHealth 2017; (1): 22–5. Russian (Леванов В.М. Информированное добровольное согласие пациента как элемент правового обеспечения телемедицинской консультации. Журнал телемедицины и электронного здравоохранения 2017; (1): 22–5).

41. Kadyrov FN, Kurakova NG, Chililov AM. Legal problems of the use of telemedicine technologies in the fight against the spread of the coronavirus COVID-19. Medical Doctor and IT 2020; (2): 45–51. Russian (Кадыров Ф.Н., Куракова Н.Г., Чилилов А.М. Правовые проблемы применения телемедицинских технологий в условиях борьбы с распространением коронавируса COVID-19. Врач и информационные технологии 2020; (2): 45–51).

42. Levanov VM, Perevedentsev OV, Sergeev DV, Nikolsky AV. Telemedicine regulatory support: 20 years of development. Journal of Telemedicine and eHealth 2017; 5 (3): 160–70. Russian (Леванов В.М., Переведенцев О.В., Сергеев Д.В., Никольский А.В. Нормативное обеспечение телемедицины: 20 лет развития. Журнал телемедицины и электронного здравоохранения 2017; 5 (3): 160–70).

УДК 614.2 Оригинальная статья

ДИНАМИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Н.А. Худошин *— ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, врач — травматолог-ортопед;* ***О.П. Абаева*** *— ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), профессор кафедры социологии медицины, экономики здравоохранения и медицинского страхования, доцент, доктор медицинских наук;* ***С.В. Романов*** *— ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, директор, доцент, доктор медицинских наук.*

DYNAMICS OF THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS AFTER TOTAL HIP ARTHROPLASTY

N.A. Khudoshin *— Volga District Medical Center of Federal Medical and Biological Agency, Traumatologist-Orthopedist;* ***O.P. Abaeva*** *— First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department at the Sociology of Medicine, Health Economics and Medical Insurance, Assistant Professor, DSc;* ***S.V. Romanov*** *— Director of the Volga District Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Assistant Professor, DSc.*

Дата поступления — 12.11.2021 г. Дата принятия в печать — 24.11.2021 г.

Худошин Н.А., Абаева О.П., Романов С.В. **Динамика качества жизни пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (4): 760–764.**

Цель: оценить динамику качества жизни пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава. *Материал и методы.* Проведено анкетирование 137 работающих пациентов 30–65 лет, перенесших без осложнений операцию по эндопротезированию тазобедренного сустава, по опроснику оценки качества жизни SF-36 (36-Item Short Form Health Survey) спустя 3, 6 и 12 месяцев после операции. *Результаты*. Общий показатель физического здоровья пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава по опроснику качества жизни SF-36 возрос в среднем с 27,1±4,2 балла перед операцией до 35,9±5,3 балла через 3 месяца (p=0,001), 43,2±4,6 балла — через 6 месяцев (p<0,001), 48,2±4,5 балла — через 12 месяцев после операции (p=0,041). Среднее значение интегрального показателя психологической составляющей качества жизни возросло с 31,9±4,5 балла перед тотальным эндопротезированием тазобедренного сустава до 38,4±6,3 — спустя 3 месяца (p=0,01), 43,9±6,4 — спустя 6 месяцев (p=0,03), 49,2±4,3 — спустя 12 месяцев после лечения (p=0,04). *Заключение.* Оценка динамики качества жизни пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, установила статистически значимое улучшение показателей физического и психического здоровья, а также всех шкал качества жизни согласно опроснику SF-36 на этапах спустя 3, 6 и 12 месяцев после операции.

Ключевые слова: качество жизни, тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава.

Khudoshin NA, Abaeva OP, Romanov SV. **Dynamics of the quality of life in patients after total hip arthroplasty. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (4): 760–764.**

Purpose: to assess the dynamics of the quality of life of patients who underwent total hip arthroplasty. *Material and methods*. The authors surveyed 137 working patients aged 30 to 65 years who had undergone hip arthroplasty without complications, according to the questionnaire for assessing the quality of life SF-36 (36-Item Short Form Health Survey) 3, 6 and 12 months after the operation. *Results.* The Physical Health Index of patients after total hip arthroplasty according to the SF-36 quality of life questionnaire increased on average from 27.1±4.2 points before surgery to

35.9±5.3 points 3 months later (p=0.001), 43.2±4.6 points 6 months later (p<0.001), 48.2±4.5 points 12 months after surgery (p=0.041). The Mental Health Index increased from 31.9±4.5 points before total hip arthroplasty to 38.4±6.3 — 3 months later (p=0.01), 43.9±6.4 — 6 months later (p=0.03), 49.2±4.3 — 12 months after treatment (p=0.04). *Conclusion.* The assessment of the dynamics of the quality of life of patients who underwent total hip arthroplasty revealed a statistically significant improvement in physical and mental health indicators, as well as all quality of life scales according to the SF-36 at the stages 3, 6 and 12 months after surgery.

Key words: quality of life, total hip arthroplasty.

Введение. Остеоартроз имеет важное медико-социальное значение во всех странах мира как одна из значимых причин инвалидности взрослого населения [1], причем тазобедренный сустав занимает второе место по частоте распространения артрозов [1, 2], и начиная со второй половины XX в. важнейшую роль в лечении данной патологии имеет выполнение операции по эндопротезированию тазобедренного сустава [3]. Важно подчеркнуть, что при несомненной значимости данной операции для улучшения качества жизни больных коксартрозом, в настоящее время далеко не все пациенты удовлетворены результатами оперативного лечения [4, 5], многие из них нуждаются в дальнейшем наблюдении [4] или для успешного возвращения к привычному образу жизни им требуется реабилитация по специальной программе [6, 7].

Анализ качества жизни пациентов традиционно применяют как важную составляющую оценки эффективности лечения хронической патологии [8, 9], но в случае эндопротезирования тазобедренного сустава актуальность подобного исследования еще более возрастает, поскольку именно улучшение качества жизни является целью выполнения данной операции [4]. В связи с этим в мире ежегодно возрастает число подобных исследований, включающих до нескольких сотен респондентов, но вместе с тем единой методики оценки качества жизни пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата в настоящее время не существует: авторы используют неспецифический опросник SF-36 [10, 11], сочетают применение данной анкеты со специфическими ортопедическими опросниками патологии тазобедренного сустава, такими как индекс остеоартрита университетов Западного Онтарио и Макмастера (WOMAC) [12], шкала Харриса (Harris Hip Score) [13] или с несколькими ортопедическими опросниками в рамках одного исследования [14]; сочетают SF-36 с другими общими опросниками, оценивающими состояние здоровья, такими как Nottingham Health Profile [15].

В России эндопротезирование суставов активно развивается с 1990-х гг., между тем, несмотря на двадцатикратное увеличение количества ежегодно выполняемых операций за четверть века, их число не покрывает в полной мере потребности населения в данном виде медицинского вмешательства [4]. Увеличение числа пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, и времени наблюдения за ними после операции расширили возможности проведения исследований влияния эндопротезирования тазобедренного сустава на качество жизни пациентов и в нашей стране, но тем не менее анализ, как правило, проводится по небольшим выборкам с использованием преимущественно шкалы Харриса [16, 17]. Число выявленных нами исследований качества жизни пациентов после операции эндопротезирования тазобедренного сустава с применением опросника SF-36, проведенных российскими авторами, невелико и ограничивается периодом наблюдения до 3 [18] или 6 месяцев [19]. Применение SF-36 для анализа качества жизни пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава является целесообразным, поскольку опросник универсален и удобен, а данные исследований с его использованием коррелируют с функциональными результатами и имеют клиническую значимость [11].

Цель — оценить динамику качества жизни пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства с 2016 по 2018 г. Опрос пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, проводился по анкете SF-36 непосредственно перед операцией, через 3, 6 и 12 месяцев после операции. Критериями включения в исследование стали трудовая деятельность респондентов непосредственно перед госпитализацией; отсутствие осложнений при выполнении операции и в послеоперационный период. В исследовании приняли участие 137 респондентов, гендерная структура: 61,3±4,0% мужчин, 36,9±4,0% женщин. Повозрастная структура участников исследования была следующей: наибольшей, 45,2±4,2%, оказалась группа пациентов в возрасте от 50 до 59 лет, 24,9±3,7% составила группа от 60 до 65 лет, 15,3±3,1% — от 40 до 49 лет, 14,6±3,0% — от 30 до 39 лет. Все участники исследования перед госпитализацией работали, при этом у 66,4±4,0% труд был связан с физической нагрузкой, остальные осуществляли интеллектуальную трудовую деятельность.

Оценка статистической значимости полученных результатов проводилась в программе RStudio Version 1.1.463 путем расчета стандартного отклонения, средней ошибки средней арифметической для малых выборок. По результатам анализа статического распределения выборка имела нормальное

Ответственный автор — Абаева Ольга Петровна
Тел.: +7 (910) 7925507
E-mail: abaevaop@inbox.ru

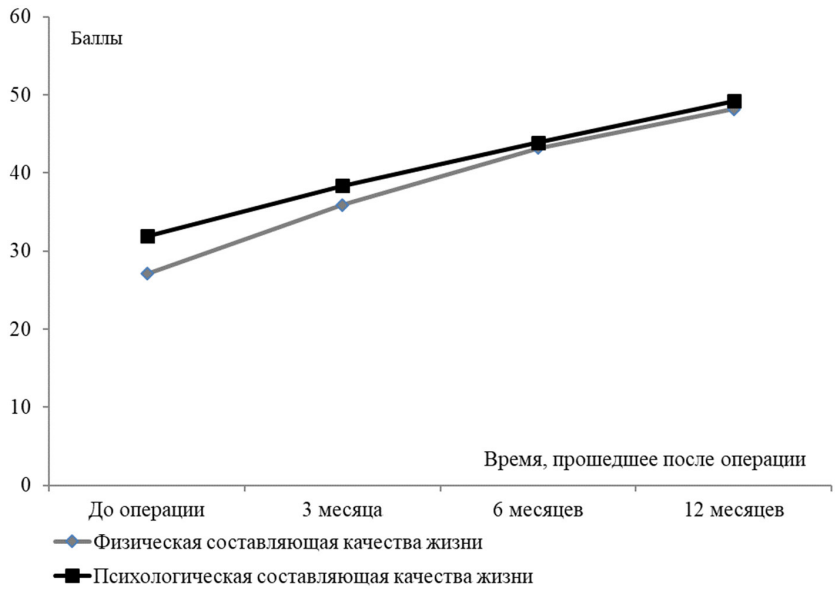


Рис. 1. Динамика показателей качества жизни пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава (баллы SF-36)

распределение, оценка проводилась при помощи критерия Шапиро — Уилка.

Результаты. После выполнения тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у участников исследования наблюдалось постепенное возрастание интегральных показателей физического и психологического здоровья по мере увеличения продолжительности периода после перенесенной операции (рис. 1). Общая составляющая физического здоровья пациентов по опроснику SF-36 до операции в среднем составила 27,1±4,2 балла, через 3 месяца после операции уровень показателя возрос до 35,9±5,3 балла, через 6 месяцев — до 43,2±4,6 балла, спустя 12 месяцев после вмешательства средний балл самооценки пациентами своего физического состояния составил 48,2±4,5. Среднее значение интегрального показателя психологической составляющей качества жизни возросло от 31,9±4,5 перед операцией до 38,4±6,3 — спустя три месяца, 43,9±6,4 — спустя шесть месяцев, 49,2±4,3 — спустя двенадцать месяцев после эндопротезирования тазобедренного сустава.

Анализ показателей физической составляющей качества жизни выявил положительную динамику показателей по четырем шкалам при каждом этапе опроса, важно подчеркнуть превалирование на протяжении первых 6 месяцев после операции улучшения по шкале боли (Body pain) (рис. 2).

Анализ показателей психологической составляющей качества жизни показал, что повышение показателей четырех шкал опросника наблюдалось на протяжении всех этапов исследования, при этом в первую очередь положительная динамика отмечалась для шкалы ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (Role-Physical Functioning) (рис. 3).

Статистический анализ показал наличие статистически значимого улучшения всех характеристик опросника SF-36 на каждом этапе исследования по сравнению с предыдущим (таблица).

Обсуждение. Результаты исследования свидетельствуют о статистически значимом улучшении показателей качества жизни пациентов, перенесших операцию тотального эндопротезирования тазобедренного сустава, и достижении более высоких значений шкал по опроснику SF-36, чем характерно для популяции в целом [20]. Это еще раз подтверждает медицинскую и социальную эффективность данного метода лечения коксартроза. Результаты статистического анализа совпали с заключением А. Р. Трубина о статистически значимом улучшении всех характеристик качества жизни по опроснику SF-36 спустя 12 месяцев после оперативного лечения [19]. Вместе с тем наши результаты отличаются от полученных А. Н. Горянной с соавт., поскольку в сравнении данных опросника SF-36 у пациентов до операции эндопротезирования тазобедренного сустава и через 3 месяца данной группой исследователей была установлена статистическая значимость улучшений только по шкалам Physical Function и Body Pain и физического здоровья в целом [18]. К сожалению, мы не имели возможности сопоставить полученные данные с аналогичными результатами зарубежных исследователей в силу привлечения ими в качестве респондентов пациентов гораздо более старших возрастных групп. Таким образом, актуальным является дальнейшее изучение динамики показателей качества жизни пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава с учетом влияния социальных характеристик респондентов.

Заключение. Оценка динамики качества жизни пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, установила статистически значимое улучшение показателей физического и психического здоровья, а также всех шкал качества жизни согласно опроснику SF-36 на этапах спустя 3, 6 и 12 месяцев после операции.

Конфликт интересов не заявляется.

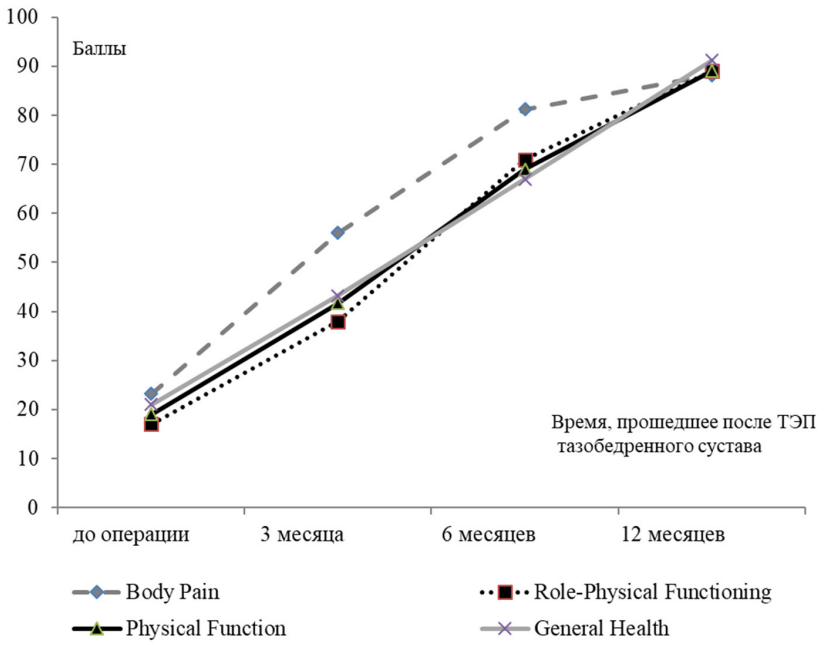


Рис. 2. Динамика показателей физической составляющей качества жизни пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава (баллы SF-36)

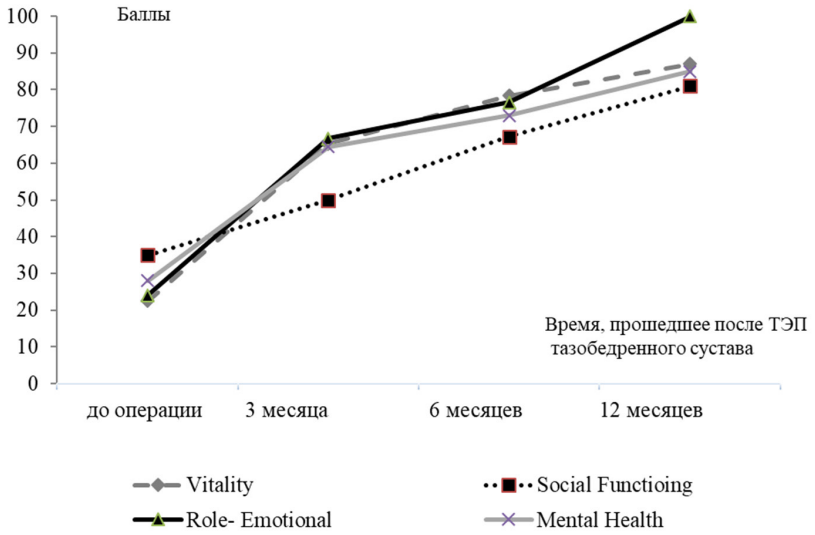


Рис. 3. Динамика показателей психологической составляющей качества жизни пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава (баллы SF-36)

Результаты оценки значимости различий характеристик качества жизни пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава по шкале SF-36

Интервалы	Статистическая значимость изменения значений шкал SF-36 после эндопротезирования тазобедренного сустава (p_{value})									
	Physical Function	Role-Physical Functioning	Body Pain	General Health	Vitality	Social Functioing	Role-Emotional	Mental Health	Physical Health	Mental Health
До операции и через 3 месяца после операции	0,001	0,03	0,041	0,003	0,01	0,021	0,003	<0,001	0,001	0,001
Через 3 и через 6 месяцев после операции	<0,001	0,05	0,001	0,01	0,002	0,013	0,005	0,047	<0,001	0,03
Через 6 и через 12 месяцев после операции	0,001	0,032	0,001	0,02	0,05	0,003	0,001	0,003	0,041	0,04

References (Литература)

1. Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. Annals of the rheumatic diseases 2014; 73 (7): 1323–30.
2. Serikova-Esengeldina DS, Goremykina MV, Glushkova NE. Epidemiological aspects of osteoarthritis and total arthroplasty. Science & Healthcare 2019; 21 (5): 5–10.
3. Learmonth ID, Young C, Rorabeck C. The operation of the century: total hip replacement. Lancet 2007; 370 (9597): 1508–19.
4. Vorokov AA, Tkachenko AN, Khromov AA, Khaydarov VM. Hip replacement: indications for surgery (scientific review). Pulse 2020; 22 (6): 40–50. Russian (Вороков А.А., Ткаченко А.Н., Хромов А.А., Хайдаров В.М. Эндопротезирование тазобедренного сустава: определение показаний к операции (научный обзор). Пульс 2020; 22 (6): 40–50).
5. Cherkasov MA, Tikhilov RM, Shubnyakov II, et al. Patient satisfaction following total hip replacement: predictors of success. Traumatology and Orthopedics of Russia 2018; 24 (3): 45–54. Russian (Черкасов М.А., Тихилов Р.М., Шубняков И.И. и др. Удовлетворенность пациентов после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава: предикторы успеха. Травматология и ортопедия России 2018; 24 (3): 45–54).
6. Fedonnikov AS. Medical rehabilitation after total hip and knee arthroplasty: logistics and resource provision. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (4): 920–4. Russian (Федонников А.С. Медицинская реабилитация пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов: проблемы организации и ресурсного обеспечения. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (4): 920–4).
7. Fedonnikov AS. Communication with patients and colleagues in rehabilitation process: needs, expectations and responsibility of the orthopedic surgeons. Russian Open Medical Journal 2019; 8 (3): e0306.
8. Reshetnikov AV. Sociology of medicine: textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2016; 368 p.
9. Krom IL, Erugina MV, Shmerkevich AB, Balakina DD. Quality of life integrative researches in medicine. Psychosomatic and Integrative Research 2017; 3 (2): 205. Russian (Кром И.Л., Еругина М.В., Шмеркевич А.Б., Балакина Д.Д. Интегративные исследования качества жизни в медицине. Психосоматические и интегративные исследования 2017; 3 (2): 205).
10. Bahardoust M, Hajializade M, Amiri R, et al. Evaluation of health-related quality of life after total hip arthroplasty: a case-control study in the Iranian population. BMC Musculoskeletal Disorders 2019; (20): 46.
11. Elmallah RK, Chughtai M, Adib F, et al. Determining health-related Quality-of-Life Outcomes Using the SF-6D following total hip arthroplasty. The Journal of Bone and Joint Surgery 2017; 99 (6): 494–8.
12. Aprato A, Massè A, Caranzano F, Matteotti R, et al. Patient-perceived quality of life after total hip arthroplasty: elective versus traumatological surgery. International Scholarly Research Network 2011; (2011): 910392.
13. Liu L, Sun Y, Wang L, et al. Total hip arthroplasty for intertrochanteric fracture fixation failure. Eur J Med Res 2019; 24 (1): 39.
14. Sim YE, Sim SD, Seng C, et al. Preoperative anemia, functional outcomes, and quality of life after hip fracture surgery. J Am Geriatr Soc 2018; 66 (8): 1524–31.
15. Bruyère O, Ethgen O, Neuprez A, et al. Health-related quality of life after total knee or hip replacement for osteoarthritis: a 7-year prospective study. Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery 2012; 132 (11): 1583–7.
16. Fedoseev AV, Litvinov AA, Chekushin AA, et al. Quality of life in patients after total cement or cementless hip arthroplasty. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald 2014; 22 (4): 120–3. Russian (Федосеев А.В., Литвинов А.А., Чекушин А.А. и др. Качество жизни у пациентов после тотального цементного и бесцементного эндопротезирования тазобедренного сустава. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова 2014; 22 (4): 120–3).
17. Markov PV, Palshin GA, Komissarov AN. The landmark of the lower limbs replacement arthroplasty in the Republic of Sakha (Yakutia). Herald of North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov. Series: Medical sciences 2015; 1 (01): 18–26. Russian (Марков П.В., Пальшин Г.А., Комиссаров А.Н. Этапное эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей в Республике Саха (Якутия). Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Сер.: Медицинские науки 2015; 1 (01): 18–26).
18. Goryannaya NA, Ishekova NI, Popov VV. Changes of a psychoemotional state and quality of life at patients in the course of rehabilitation after hip replacement. Adaptive Physical Education 2017; 4 (72): 27–30. Russian (Горянная Н.А., Ишекова Н.И., Попов В.В. Изменения психоэмоционального состояния и качества жизни у пациентов в процессе реабилитации после эндопротезирования тазобедренного сустава. Адаптивная физическая культура 2017; 4 (72): 27–30).
19. Trubin AR. Results of patients' complex examination in surgical treatment of hip joint injuries and diseases. Perm Medical Journal 2013; 30 (2): 22–6. Russian (Трубин А.Р. Результаты комплексного обследования больных при хирургическом лечении травм и заболеваний тазобедренного сустава. Пермский медицинский журнал 2013; 30 (2): 22–6).
20. Amirdjanova VN, Goryachev DV, Korshunov NI, et al. SF-36 questionnaire population quality of life indices objective. Scientific and Practical Rheumatology 2008; 46 (1): 36–48. Russian (Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И. и др. Научно-практическая ревматология 2008; 46 (1): 36–48).

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616–002.2:616–035.2 Оригинальная статья

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРОДОНТИТЕ У БЕЛЫХ КРЫС

А. А. Савкина *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории;* ***Е. В. Ленгерт*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории;* ***А. В. Ермаков*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории;* ***Э. Б. Попыхова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, старший 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. Н. Иванов*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией, доктор медицинских наук.*

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE SIMULATION OF EXPERIMENTAL PERIODONTITIS IN WHITE RATS

A. A. Savkina *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Junior Research Assistant of the Central Scientific Research Laboratory;* ***E. V. Lengert*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Junior Research Assistant of the Central Scientific Research Laboratory;* ***A. V. Ermakov*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Junior Research Assistant of the Central Scientific Research Laboratory;* ***E. B. Popykhova*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Senior Research Assistant of the Central Scientific Research Laboratory;* ***T. V. Stepanova*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Junior Research Assistant of the Central Scientific Research Laboratory;* ***A. N. Ivanov*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head of the Central Scientific Research Laboratory, DSc.*

Дата поступления — 12.11.2021 г. Дата принятия в печать — 24.11.2021 г.

Савкина А. А., Ленгерт Е. В., Ермаков А. В., Попыхова Э. Б., Степанова Т. В., Иванов А. Н. **Нарушения функций эндотелия при экспериментальном пародонтите у белых крыс. Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (4): 765–768.**

Цель: оценить динамику маркеров эндотелиальной дисфункции в крови у белых крыс с экспериментальным пародонтитом на 3-й и 5-й неделях. *Материал и методы*. Исследования проведены на 60 крысах, разделенных на следующие группы: контрольную, в которую вошли 20 интактных крыс, и две группы сравнения: первая — 20 животных с экспериментальным пародонтитом (3 недели); вторая — 20 животных с лигатурной моделью пародонтита (5 недель). Концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). *Результаты.* У белых крыс на фоне экспериментального пародонтита значимо возрастают концентрации маркеров воспалительной активации и маркеров нарушения вазомоторной функции эндотелия. На 5-й неделе эксперимента у животных отмечается увеличение концентраций sE-селектина и VEGF в 2,5 раза, ассиметричный диметиларгинин и эндотелин-1 был выше значений животных группы сравнения 1 в 1,2 и 1,5 раза соответственно. *Заключение.* При моделировании экспериментального пародонтита у белых крыс на 3-й неделе эксперимента отмечаются признаки воспалительной активации эндотелия и его дисфункции, что проявляется повышением концентрации ее маркеров в крови. В период с 3-й по 5-ю неделю, несмотря на отсутствие лигатуры, у животных с экспериментальным пародонтитом не отмечается восстановления нормальной концентрации маркеров дисфункции эндотелия в кровотоке, а, напротив, наблюдается прогрессирование нарушений вазомоторной функции эндотелия.

Ключевые слова: пародонтит, эндотелиальная дисфункция, лигатурная модель.

Savkina AA, Lengert EV, Ermakov AV, Popykhova EB, Stepanova TV, Ivanov AN. **Endothelial dysfunction in the simulation of experimental periodontitis in white rats. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (4): 765–768.**

The aim of the present work is to assess the dynamics of markers of endothelial dysfunction in the blood of white rats with experimental periodontitis at 3 and 5 weeks. *Material and methods.* The studies were carried out on 60 rats, divided into the following groups: control, which included 20 intact rats, and two comparison groups: the first — 20 animals with experimental periodontitis (3 weeks); the second — 20 animals with a ligature model of periodontitis (5 weeks). The concentration of markers of endothelial dysfunction was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. *Results.* In white rats, against the background of experimental periodontitis, the concentrations of markers of inflammatory activation and markers of impaired endothelial vasomotor function significantly increase. At the 5th week of the experiment, the animals showed an increase in the concentrations of sE-selectin and VEGF — 2.5 times, asymmetric dimethylarginine and endothelin-1 was higher than the values of animals in comparison group 1 by 1.2 and 1.5 times, respectively. *Conclusion*. The modeling of experimental periodontitis in white rats was associated with the signs of inflammatory activation of the endothelium and its dysfunction, which was manifested by an increase in the concentration of blood of its markers at 3rd week of the experiment. In the period from the 3rd to the 5th week, despite the absence of a ligature, restoration of normal concentrations of endothelial dysfunction markers in the bloodstream were not found in animals with experimental periodontitis, and the progression of the endothelial vasomotor function disorders was observed.

Keywords: periodontitis, endothelial dysfunction, ligature model.

Введение. Воспалительные заболевания тканей пародонтального комплекса являются одними из самых распространенных в стоматологической практике. В связи с отсутствием ярко выраженной симптоматики на ранних стадиях пародонтита обращение больных за квалифицированной медицинской помощью происходит несвоевременно, что может привести к дальнейшему прогрессированию патологического процесса, а именно разрушению структуры костной ткани челюстей, утрате большого количества зубов и, как следствие, нарушению функций зубочелюстного аппарата. Данные литературных источников свидетельствуют о том, что одним из ведущих механизмов патогенеза пародонтита, сопровождающим все стадии данного заболевания, являются нарушения, возникающие в сосудах микроциркуляторного русла [1]. Эндотелий является важным составляющим сосудистой стенки, регулирующим ее функции и взаимодействие с циркулирующими клетками крови. Для поддержания сосудистого гомеостаза необходима функциональная и анатомическая целостность эндотелия, при воздействии на сосудистую стенку неблагоприятных факторов возникает ситуация дисбаланса между вазоактивными компонентами, вырабатываемыми эндотелием — эндотелиальная дисфункция. Воспалительный процесс играет ключевую роль в развитии эндотелиальной дисфункции, способствуя активации эндотелия, адгезии лейкоцитов, увеличению выработки активных форм кислорода, что создает порочный круг, при котором вырабатывается еще больше воспалительных молекул.

Цель — оценить динамику маркеров эндотелиальной дисфункции в крови у белых крыс с экспериментальным пародонтитом на 3-й и 5-й неделях.

Материал и методы. Опыты проведены на 60 белых крысах-самцах массой 200–250 г, разделенных на следующие группы: контрольную, в которую вошли 20 интактных крыс, и две группы сравнения: первая — 20 животных с экспериментальным пародонтитом (3 недели); вторая — 20 животных с лигатурной моделью пародонтита (5 недель). Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении, свободном доступе к воде и пище. Все экспериментальные работы проводились в соответствии с положениями 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 07.09.2021).

В экспериментальной работе для создания модели пародонтита была использована модификация лигатурного метода A. Ionel с соавт., позволяющая моделировать воспалительное заболевание пародонта в области резцов нижней челюсти, которая является доступной для проведения диагностических и лечебных манипуляций [2]. Для достижения наркоза за 10 мин до начала эксперимента животных анестезировали путем внутримышечного введения Телазола (Zoetis Inc., Испания) из расчета 0,1 мл × кг$^{-1}$ и Ксиланита (ООО «Нита-Фарм», Россия) в дозе 1 мг × кг$^{-1}$ веса животного. Далее проводилось вшивание полифиламентной нерассасывающейся нити в десну в области резцов нижней челюсти. На 14-е сутки после вшивания лигатура удалялась.

Ответственный автор — Савкина Ангелина Альбертовна
Тел.: +7 (917) 3015000
E-mail: sawkina.ange@yandex.ru

Для биохимических исследований у животных 1-й и 2-й сравнительной групп под наркозом проводился забор крови путем пункции правых отделов сердца на 3-й и 5-й неделях соответственно.

Альтерацию эндотелия оценивали по концентрации в сыворотке крови эндотелина-1, васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF), асимметричного диметиларгинина (АДМА), sE-селектина, синдекана-1. Концентрации эндотелина-1, синдекана-1, sE-селектина определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов «Cloud-Clone Corp» (США), концентрацию АДМА и VEGF определяли с использованием наборов реагентов «Immundiagnostik AG» (Германия) и «VEGF Rat» (RnD Systems, США) на иммуноферментном планшетном анализаторе StatFax 4200 (Awareness Technology, США).

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 сравнение экспериментальных значений проводилось с использованием *U*-критерия Манна — Уитни. Эта модель также использовалась для расчета критерия *Z* и показателей надежности *p*. Значения *p* ниже 0,05 считались статистически значимыми. Полученные при выполнении настоящей работы данные представлены в таблицах в виде медианы и интерквартильного размаха — *Me* (Q25; Q75).

Результаты. Проведена оценка концентрации маркеров дисфункции эндотелия в крови у экспериментальных животных, включая sE-селектин — молекулу клеточной адгезии, отражающую воспалительную активацию эндотелия; синдекан-1 — протеогликан, участвующий в клеточной миграции, пролиферации и взаимодействии с белками внеклеточного матрикса; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов, который стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов. Кроме того, проводилось определение концентраций маркеров, характеризующих нарушения вазомоторной функции эндотелия: АДМА — ингибитора синтеза оксида азота и эндотелина-1 — сосудосуживающего пептида, ключевая роль которого заключается в гомеостазе кровеносных сосудов.

У животных группы сравнения 1 на 3-й неделе эксперимента выявлено статистически значимое увеличение концентрации в сыворотке крови sE-селектина в 1,4 и синдекана-1 в 1,8 раза по сравнению с таковыми параметрами у животных группы контроля, что отражает повышение альтерации гликокаликса сосудистой стенки. Фактор роста эндотелия сосудов у крыс данной группы также статистически значимо увеличивается в 1,8 раза сопоставимо с животными контрольной группы. В сравнительной группе 2 отмечалось увеличение концентраций sE-селектина и VEGF в 2,5 раза, что свидетельствует об усилении воспалительной активации эндотелия и нарастании ангиогенной альтерации, однако концентрация синдекана-1 на 5-й неделе эксперимента незначительно снижается по сравнению с показателями группы животных 1 (табл. 1).

Значения концентраций в крови маркеров нарушения вазомоторной функции эндотелия АДМА и эндотелина-1 у животных групп сравнения 1 и 2 значимо превышали таковые при сопоставлении с контроль-

Таблица 1

Динамика концентраций в крови маркеров альтерации эндотелия у животных на фоне экспериментального пародонтита (*n*=20)

Показатели	Группа		
	контроля	сравнения 1 (3 недели)	сравнения 2 (5 недель)
sE-селектин	199,6 (181,5; 237,9)	287,6 (252,7; 467,1) p_1=0,003	697,1 (454; 917) p_1=0,001 p_2=0,045
Синдекан-1	1,6 (1,5; 1,7)	2,8 (1,8; 3,2) p_1=0,029	2,1 (1,7; 2,7) p_1=0,016 p_2=0,596
VEGF	12,5 (8,1; 15,7)	22,7 (20,4; 24,5) p_1<0,001	57,2 (50,9; 74,4) p_1<0,001 p_2=0,002

Примечание: p_1 — значимость различий по сравнению с контролем; p_2 — значимость различий по сопоставлению с группой сравнения 1.

Таблица 2

Динамика концентраций в крови маркеров нарушения вазомоторной функции эндотелия у животных на фоне экспериментального пародонтита (*n*=20)

Показатели	Группа		
	контроля	сравнения 1 (3 недели)	сравнения 2 (5 недель)
АДМА	0,77 (0,6; 0,9)	1,3 (1,2; 1,4) p_1=0,006	1,6 (1,6; 1,7) p_1=0,002 p_2=0,021
Эндотелин-1	14,7 (12,4; 17,6)	52,6 (17,6; 55,6) p_1 < 0,001	81,4 (66,3; 102,3) p_1 < 0,001 p_2=0,005

Примечание: p_1 — значимость различий по сравнению с контролем; p_2 — значимость различий по сопоставлению с группой сравнения 1.

ной группой. При сопоставлении двух сравнительных групп установлено, что на 5-й неделе эксперимента ассиметричный диметиларгинин и эндотелин-1 был выше значений животных группы сравнения 1 в 1,2 и 1,5 раза соответственно (табл. 2).

Таким образом, представленные данные биохимических исследований свидетельствуют о том, что у белых крыс на фоне экспериментального пародонтита значимо возрастают концентрации маркеров воспалительной активации и маркеров нарушения вазомоторной функции эндотелия, что отражает увеличение альтерации эндотелиальных клеток на 3-й неделе эксперимента и усиление воспалительной и вазомоторной альтерации на 5-й неделе.

Обсуждение. Полученные в ходе работы данные указывают на то, что на 3-й и 5-й неделях эксперимента у белых крыс с экспериментальным пародонтитом уровень маркеров альтерации эндотелия sE-селектина, синдекана-1 и VEGF увеличивается относительно контрольной группы. Экспериментальные данные соответствуют данным клинических исследований, представленных другими авторами [3–5], и характеризуют интенсивность воспалительного ответа, нарушения барьерной функции сосудистой стенки и ангиогенеза.

Концентрация эндотелина-1 была оценена как в исследованиях на людях, так и на животных. В исследовании на животных было обнаружено, что модель пародонтита, вызванная лигатурой, демонстрирует повышенные уровни экспрессии мРНК эндотелина-1, по сравнению со здоровыми контрольными группами, что полностью согласуется с полученными в ходе нашего эксперимента данными [6, 7].

Показатели АДМА у животных в двух сравнительных группах были выше значений контрольной группы. Полученные данные согласуются с данными литературы [8].

При сравнении показателей эндотелиальной дисфункции у животных с экспериментальным пародонтитом 1 и 2 установлено, что концентрация VEGF, sE-селектина и синдекана-1 была выше в группе крыс на 5-й неделе эксперимента. Аналогичные результаты были получены при исследовании АДМА и эндотелина-1.

Следовательно, у животных группы сравнения первые признаки вазомоторных расстройств проявляются еще на 3-й неделе после наложения лигатуры, а к 5-й неделе данные нарушения продолжают прогрессировать, что свидетельствует о хроническом характере альтерации пародонта.

Заключение. При моделировании экспериментального пародонтита у белых крыс на 3-й неделе эксперимента отмечаются признаки воспалительной активации эндотелия и его дисфункции, что проявляется повышением концентрации ее маркеров в крови. В период с 3-й по 5-ю неделю, несмотря на отсутствие лигатуры, у животных с экспериментальным пародонтитом не отмечается восстановления нор-

мальной концентрации маркеров дисфункции эндотелия в кровотоке, а, напротив, наблюдается прогрессирование нарушений вазомоторной функции эндотелия.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России «Разработка и патогенетическое обоснование применения системы пролонгированного высвобождения антибактериальных и противовоспалительных веществ для коррекции микроциркуляторных нарушений при экспериментальном пародонтите» (регистрационный номер 121032500024–2).

References (Литература)

1. Lengert EV, Savkina AA, Ermakov AV, et al. Influence of the new formulation based on silver alginate microcapsules loaded with tannic acid on the microcirculation of the experimental periodontitis in rats. Materials Science and Engineering: C 2021; (126): 112144.

2. Ionel A, Lucaciu O, Moga M, et al. Periodontal disease induced in Wistar rats — experimental study. HVM Bioflux 2015; 7 (2): 90–5.

3. Götte M. Syndecans in inflammation. FASEB J 2003; 17 (6): 575–91.

4. Ren B, Feng Q, He S, et al. VEGF as a potential molecular target in periodontitis: a meta-analysis and microarray data validation. J Inflamm (Lond) 2021; 18 (1): 18.

5. Pischon N, Hägewald S, Kunze M, et al. Influence of periodontal therapy on the regulation of soluble cell adhesion molecule expression in aggressive periodontitis patients. J Periodontol 2007; 78 (4): 683–90.

6. Isola G, Polizzi A, Alibrandi A, et al. Analysis of endothelin-1 concentrations in individuals with periodontitis. Sci Rep 2020; 10 (1): 1652.

7. Khalid W, Vargheese SS, Lakshmanan R, et al. Role of endothelin-1 in periodontal diseases: A structured review. Indian J Dent Res 2016; (27): 323–33.

8. Hendek M, Olgun E, Kısa Ü. Effect of initial periodontal treatment on cardiovascular risk markers in patients with severe chronic periodontitis. Meandros Medical and Dental Journal 2019; (20): 114–20.

УДК 57.084.1+612.014.424 Оригинальная статья

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ИМПУЛЬСНОГО ТОКА ЭЛЕКТРОШОКОВЫХ УСТРОЙСТВ

Т.В. Фомина *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, младший научный сотрудник отдела неионизирующих излучений;* ***С.Н. Лукьянова*** *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, главный научный сотрудник отдела неионизирующих излучений, доктор биологических наук;* ***И.А. Веселовский*** *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, младший научный сотрудник отдела неионизирующих излучений.*

BIOLOGICAL EFFECT OF PULSED CURRENT OF ELECTROSHOCK DEVICES

T.V. Fomina *— State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency, Junior Researcher at the Department of Non-ionizing Radiation;* ***S.N. Lukyanova*** *— State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency, Chief Scientific Researcher at the Department of non-ionizing radiation, DSc;* ***I.A. Veselovskiy*** *— State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency, Junior Researcher at the Department of Non-ionizing Radiation.*

Дата поступления — 27.04.2021 г. Дата принятия в печать — 24.11.2021 г.

Фомина Т.В., Лукьянова С.Н., Веселовский И.А. **Биологическое действие импульсного тока электрошоковых устройств. Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (4): 768–773.**

Цель: оценить в экспериментах на кроликах биоэффекты двух образцов электрошоковых устройств (ЭШУ) с новыми, ранее не изученными, параметрами электрического тока. *Материал и методы.* Исследования проведены на 70 здоровых половозрелых кроликах весом 2,5–3 кг (60 — эксперимент, 10 — контроль). Эксперимент включал 6 серий с различными точками приложения электродов и условиями нахождения животных. Изучали функциональное состояние центральной нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем, двигательные проявления и состояние кожных покровов. Продолжительность воздействия 3 секунды с последующим наблюдением в течение первого часа и последующих двух недель. *Результаты.* В момент воздействия у всех животных возникали тонико-клонические судороги. При прикреплении электродов на заднюю поверхность шеи эти судороги переходили в тонические: у фиксированных животных — длительностью 19,5±4,2 сек (образец 1) и 20,2±2,9 сек (образец 2), в свободном поведении — 21,9±4,5 сек (образец 1) и 27,6±8,3 сек (образец 2). При аппликации электродов на область грудной клетки после воздействия возникало психомоторное возбуждение длительностью 12,6±3,7 сек (образец 1) и 13,3±7,7 сек (образец 2). Судороги сопровождались изменениями со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Все проявления были кратковременными и больше не проявлялись при последующем наблюдении. *Заключение*. Образцы ЭШУ вызывали кратковременные и обратимые клинико-физиологические изменения, которые сводились к судорожным проявлениям, нарушению функции дыхания, системы кровообращения, нервно-мышечным проявлениям.

Ключевые слова: электрошоковые устройства, электрический ток, медико-биологические исследования.

Fomina TV, Lukyanova SN, Veselovskiy IA. **Biological effect of pulsed current of electroshock devices. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (4): 768–773.**

Purpose: to evaluate the bioeffects of two samples of electroshock devices (ESHU) with new, previously unexplored, electric current parameters in experiments on rabbits. *Material and methods.* The studies were carried out on 70 healthy rabbits weighing 2.5–3 kg (60 — experiment, 10 — control). The experiment included 6 series with different

points of application of the electrodes and conditions for finding the animals. We studied the functional state of the central nervous, cardiovascular, respiratory systems, motor manifestations, and the state of the skin. The duration of exposure is 3 seconds, followed by observation during the first hour and the next 2 weeks. *Results.* It was found that at the time of exposure, all animals developed tonic-clonic seizures. When the electrodes were attached to the back of the neck, these convulsions turned into tonic: in fixed animals lasting 19.5±4.2 sec (sample № 1) and 20.2±2.9 sec (sample № 2), in free behavior 21.9±4.5 sec (sample № 1) and 27.6±8.3 sec (sample № 2). When the electrodes were applied to the chest area after exposure, psychomotor agitation arose, lasting 12.6±3.7 sec (sample № 1) and 13.3±7.7 sec (sample № 2). Convulsions were accompanied by changes in the respiratory and cardiovascular systems. All manifestations were transient and no longer manifested at follow-up. *Conclusion.* The new studied samples of ESHU caused short-term and reversible clinical and physiological changes, which were reduced to convulsive manifestations, impaired respiratory function, circulatory system, neuromuscular manifestations.

Key words: electric shock devices, electric current, biomedical research.

Введение. Под ЭШУ подразумевается класс устройств, принцип действия которых основан на воздействии электрического тока определенных технических параметров на живые ткани организма. ЭШУ разделяют на три типа: контактные, дистанционные и защитные (применяются для заграждения территорий). Основной действующий фактор в ЭШУ — импульсный ток. Данные устройства могут применяться как в целях самообороны, так и для различных ситуаций правоохранительными органами для отражения нападения, пресечения преступления, задержания и прочего на основании действующего российского федерального законодательства (федеральные законы: «Об оружии», «О полиции» [ст. 21 п. 2], «О войсках национальной гвардии Российской Федерации»). Количество конструктивных новшеств и моделей ЭШУ в последнее время имеет тенденцию к увеличению. В основном это связано с повышением эффективности таких устройств, в связи с чем проблема обеспечения безопасности и уменьшения наносимого вреда здоровью человека является первостепенной и определяющей относительно их применения. Каждое новое устройство должно пройти медико-биологические исследования с целью изучения возможного неблагоприятного влияния на живой организм.

В исследованиях по изучению биологического действия электрического тока представлены следующие результаты: при прохождении через организм действие тока имеет сложный характер и оказывает комплексное действие: биологическое, электрохимическое, электротермическое и электромеханическое [1–8]. При воздействии ЭШУ наблюдаются изменения в сердечно-сосудистой, дыхательной, нейроэндокринной, нейромышечной системах [9–12], а также могут возникать повреждения на поверхности кожи [13]. В литературных данных показано, что описанные изменения в различных системах зависят от параметров электрического тока [1, 10, 12].

В медико-биологических исследованиях должны быть проверены такие параметры тока, как частота, количество импульсов в пачке, длительность импульсов, мощность и так далее, то есть те параметры вновь разрабатываемых и модернизируемых ЭШУ, которые определяют биологическое действие этих устройств. В первую очередь это необходимо, чтобы избежать возможного риска влияния на здоровье при применении этих изделий.

Цель — оценить в экспериментах на кроликах биоэффекты двух образцов ЭШУ с новыми, ранее не изученными, параметрами электрического тока.

Материал и методы. Исследования проведены на 70 здоровых половозрелых кроликах породы советская шиншилла весом 2,5–3 кг (60 — эксперимент, 10 — контроль). Эксперименты осуществлялись в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (1986), ГОСТ 33215–2014 и ГОСТ 34088–2017. Исследования одобрены этическим комитетом при ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России (протокол № 22-1 от 21.12.2017).

Воздействующий фактор — электрический ток двух однотипных образцов ЭШУ (образцы 1 и 2) при длительности воздействия 3 сек. Технические параметры изделия в диапазонах: средняя мощность на нагрузке 1 кОм (Вт): <10; напряжение искрового разряда на электродах (кВ): 70–80; частота повторения импульсов (Гц): 168,0–169,3; длительность импульса (мксек): 13,2–13,4.

Методика исследования включала три серии экспериментов для каждого из образцов:

Первая серия — воздействие ЭШУ на заднюю поверхность шеи мягко фиксированного биообъекта (расстояние между электродами 4 см).

Вторая серия — воздействие ЭШУ на заднюю поверхность шеи (расстояние между электродами 4 см), животное находилось в свободном поведении.

Третья серия — воздействие ЭШУ на заднюю поверхность грудной клетки (расстояние между электродами 9 см), животное в свободном поведении.

В каждой серии экспериментов наблюдали за реакцией нервно-мышечной системы, двигательной активностью, состоянием кожных покровов в месте приложения электродов. В первой серии записывали электрокардиограмму и пневмограмму в течение 5 мин до воздействия и 15 мин после воздействия. Количество животных в каждой серии — 10 особей. Шерсть в области прикрепления электродов выстригалась. Электрокардиограммы и пневмограммы регистрировали с помощью программно-аппаратного комплекса для лабораторных животных КОКС-2 (ООО «МКС», Россия). Клинико-физиологические проявления оценивали визуально, длительность регистрировали с помощью секундомера. В группе контроля проводилось ложное воздействие ЭШУ при мягкой фиксации животного к станку. Регистрация показателей велась в те же временные промежутки, что и в опытных группах.

Результаты экспериментов обработаны с применением методов математической статистики с использованием компьютерной программы Statistica 10. Для описания всех количественных данных изначально определен характер распределения и его соответствие закону нормального распределения. Для этого использованы методы построения гистограмм, расчет и интерпретация критерия нормальности Шапиро — Уилка. Так как в данном исследовании распределение полученных данных близко к нормальному, то характеристика центральной тенденции

Ответственный автор — Фомина Татьяна Васильевна
Тел.: +7 (905) 7973462
E-mail: t. fomina253@gmail.com

осуществлена при помощи средней арифметической величины, а вариабельность данных — при помощи стандартного отклонения (в работе представлено в формате *M±SD*). Определение уровня статистической значимости различий до и после воздействия в различные периоды проводилось при помощи расчета и оценки критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты. При действии ЭШУ у 100% животных отсутствуют признаки повреждения кожи (ожоги, покраснения, отеки) от импульсного электрического тока данных образцов ЭШУ.

Наблюдение в течение 15 мин после воздействия у фиксированных кроликов показало нарушение частоты дыхания и частоты сердечных сокращений. Нарушения частоты сердечных сокращений сводились к тахикардии, которая могла сменяться брадикардией. При воздействии образца 2 отмечались статистически значимые изменения относительно фоновых значений по критерию Стьюдента для зависимых выборок (табл. 1). Система дыхания реагировала в основном увеличением частоты дыхания (табл. 2).

При воздействии каждого из образцов на область шеи у всех животных наблюдались тонико-клонические судороги, которые были выражены как у фиксированных, так и находящихся в свободном поведении животных (рис. 1, 2). После прекращения воздействия в первой серии судороги переходили в тоническую фазу, длительностью 19,5±4,2 сек при воздействии образцом 1 и 20,2±2,9 сек при воздействии образцом 2. При этом отмечалось отсутствие реакции при проверке корнеального рефлекса, что свидетельствует о потере сознания. После тонических судорог у животных наблюдалась мышечная атония (миорелаксация) длительностью до 14 мин (при воздействии образцом 1 у 20%, при воздействии образцом 2 — у 30%). Во второй серии эксперимента у животных после прекращения воздействия наблюдались тонические судороги продолжительностью 21,9±4,5 сек (образец 1) и 27,6±8,3 сек (образец 2). Миорелаксация наблюдалась у 50% животных после воздействия образцом 1 и 2 длительностью до 5 мин. В третьей серии в момент воздействия отмечали тонико-клонические судороги, сразу после прекращения которых возникало психомоторное возбуждение у 100% животных, длительностью 12,6±3,7 сек при воздействии образцом 1 и 12,0±7,3 сек при воздействии образцом 2.

Описанные изменения наблюдались в течение 15 мин после воздействия. Последующее наблюдение за кроликами в течение двух недель не выявило каких-либо значимых изменений в состоянии организма.

В группе контроля при ложном воздействии значимых изменений в различные периоды частоты сердечных сокращений и частоты дыхания не отмечалось, судорожных и других проявлений не было.

Обсуждение. В литературе описаны биоэффекты ЭШУ с различными параметрами [9–13], которые могут приводить к нарушениям нормальной жизнедеятельности живого организма. Это связано с параметрами сильного тока как основного действующего фактора ЭШУ. Создание новых образцов ЭШУ направлено на минимизацию вредного действия электрического тока. Каждый новый образец ЭШУ требует самостоятельного экспериментального изучения.

В нашей работе изучали действие двух новых образцов ЭШУ с новой комбинацией параметров тока. Результаты исследований конкретно данных образцов в литературе не описаны и в настоящей работе представлены впервые. Сравнение полученных результатов с результатами ранее проведенных медико-биологических исследований других подобных образцов [10–12] показало отсутствие больших различий в их биологическом действии, что свидетельствует об однотипности реакций животных на электрическое воздействие таких средств, вызывающих

Таблица 1

Показатели частоты сердечных сокращений в различные периоды (*M±SD*), ударов в минуту

Группа	Фон	После воздействия через период					
		10–20 сек	2 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
Образец 1	279,9± 33,0	289,2±69,7	265,2±57,2	267,8±48,5	279,7±52,3	273,6±40,8	275,9± 31,0
Образец 2	279,5±36,9	319,0±45,7*	319,5±38,2*	319,9±41,1*	317,1±41,3*	307,3±41,8	278,3±35,2
Контроль	274,0±34,8	275,3±34,2	270,0± 31,0	269,0±33,1	272,2±30,8	270,5±31,8	276,1±32,7

Примечание: * — имеются значимые различия относительно фона ($p<0,05$ по *t*-критерию Стьюдента для зависимых выборок).

Таблица 2

Частота дыхания в различные периоды (*M±SD*), ударов в минуту

Группа	Фон	После воздействия через период					
		10–20 сек	2 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин
Образец 1	113,5±40,4	157,2±22,4*	128,4±22,1	132,9±28,0	146,5±36,2*	168,1±37,8*	113,9±42,3
Образец 2	115,6± 39,9	151,3±42,3	134,8±39,3	136,0±48,1	140,3±43,6	135,3±45,4	124,5±42,6
Контроль	120,8±50,6	126,5±27,9	129,3±33,4	132,7±50,0	115,5±38,2	125,3±48,6	122,1±48,4

Примечание: * — имеются значимые различия относительно фона ($p<0,05$ по *t*-критерию Стьюдента для зависимых выборок).

Образец № 1

Схема реакции по группе фиксированных кроликов при аппликации электродов на задней поверхности шеи

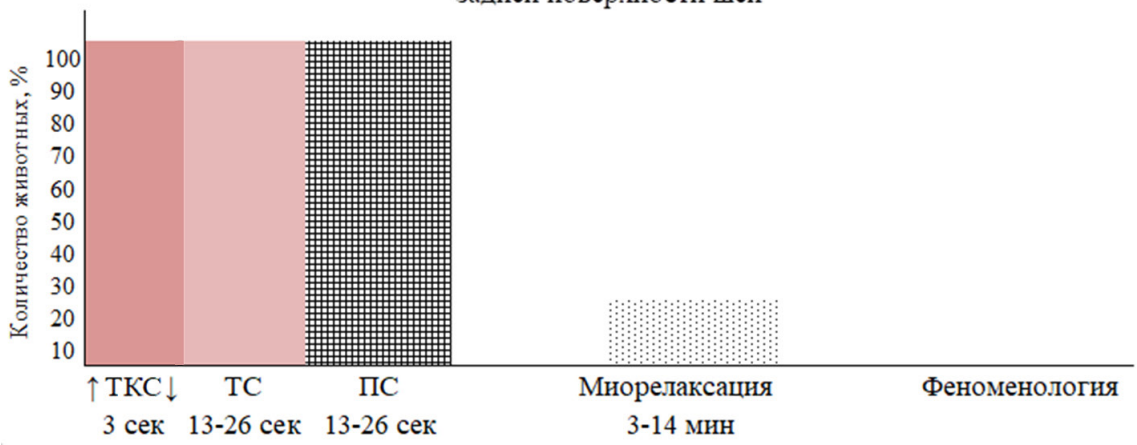


Схема реакции по группе кроликов в условиях свободного поведения при аппликации электродов на задней поверхности шеи

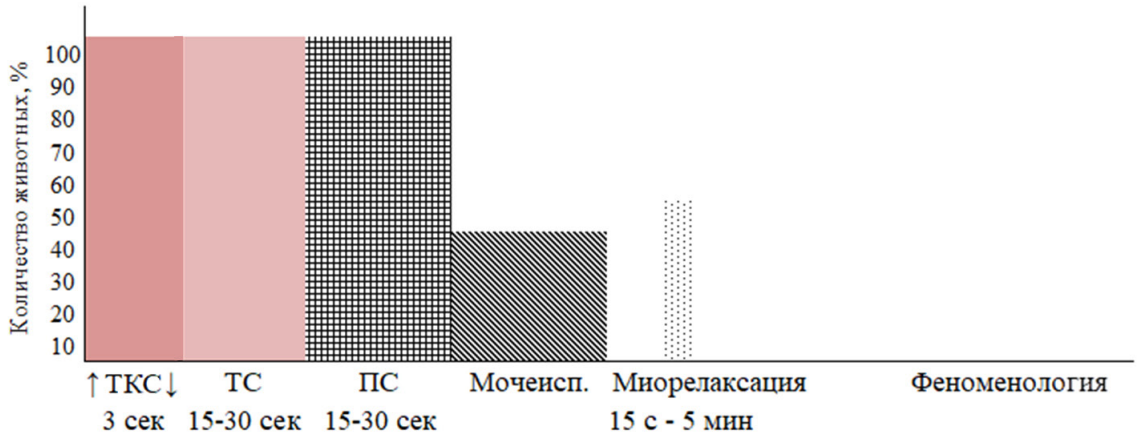


Схема реакции по группе кроликов в условиях свободного поведения при аппликации электродов на области грудной клетки

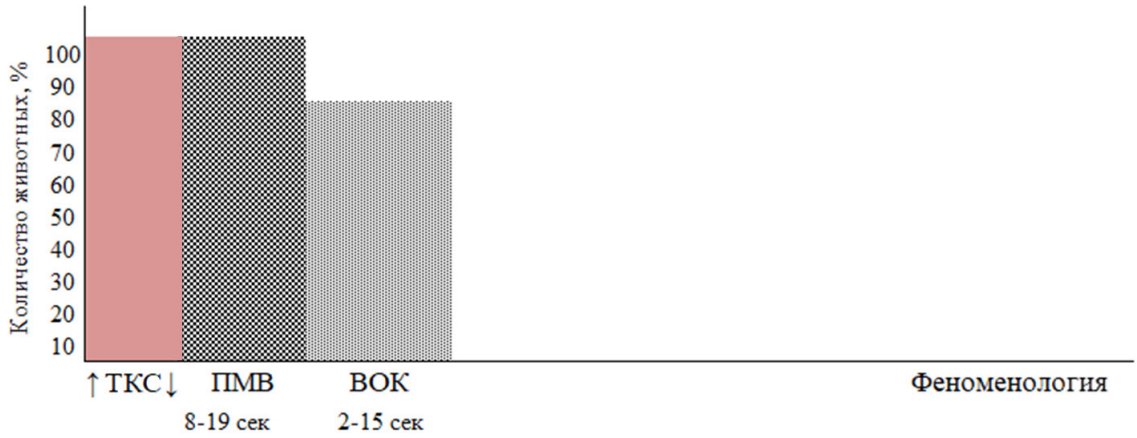


Рис. 1. Схема реакции по группе кроликов на воздействие электрошоковым устройством (образец 1) при различной аппликации электродов:
↑ ↓ — период воздействия; ТКС — тонико-клонические судороги, ТС — тонические судороги, ПС — потеря сознания, ПМВ — психомоторное возбуждение, ВОК — вокализация

Образец № 2

Схема реакции по группе фиксированных кроликов при аппликации электродов на задней поверхности шеи

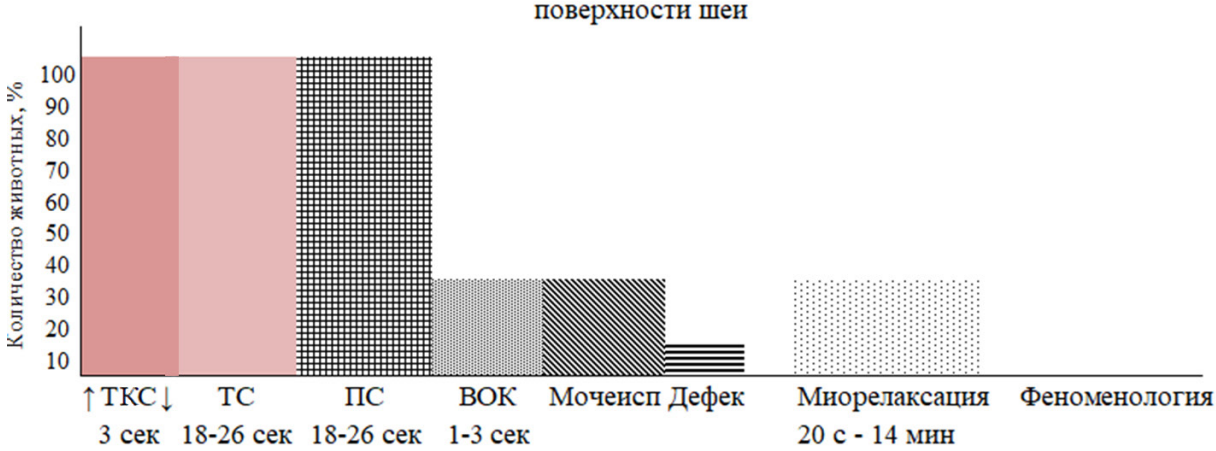


Схема реакции по группе кроликов в условиях свободного поведения при аппликации электродов на задней поверхности шеи

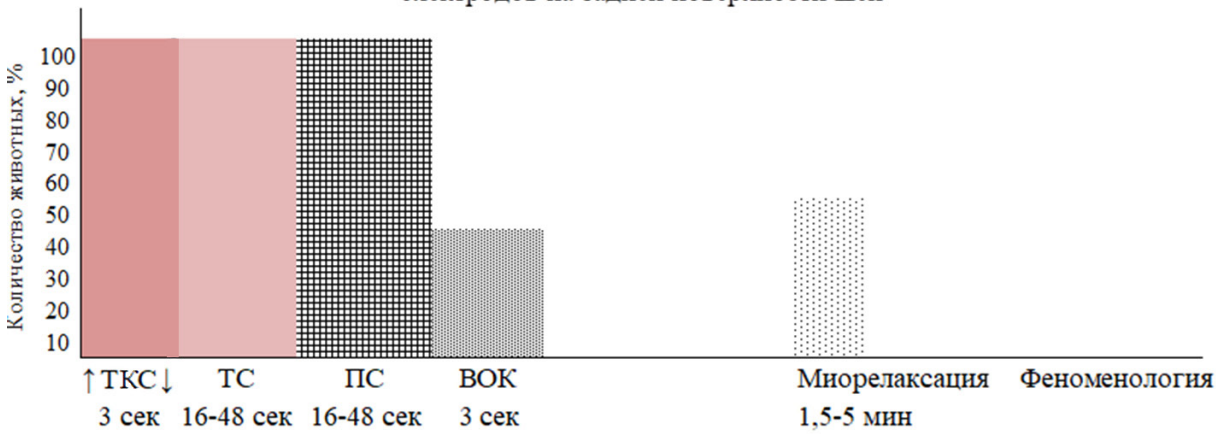


Схема реакции по группе кроликов в условиях свободного поведения при аппликации электродов на области грудной клетки

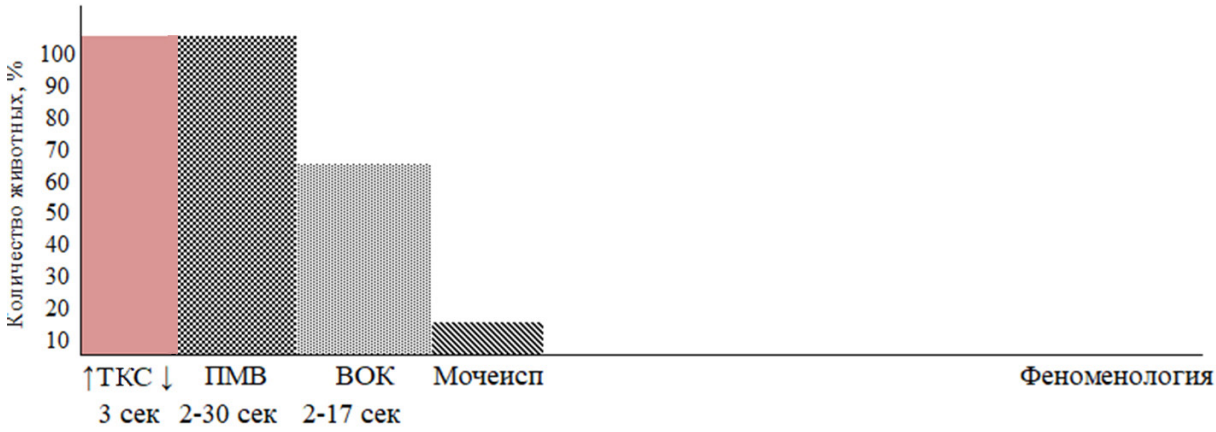


Рис. 2. Схема реакции по группе кроликов на воздействие электрошоковым устройством (образец 2) при различной аппликации электродов:
↑ ↓– период воздействия; ТКС — тонико-клонические судороги, ТС — тонические судороги, ПС — потеря сознания, ПМВ — психомоторное возбуждение, ВОК — вокализация

кратковременные судорожные реакции, нарушение в системе дыхания, сердечно-сосудистой и мышечной системах.

Проведенная работа показывает однотипность реакций, характерных для ЭШУ, и говорит о возможности использования новых образцов ЭШУ в практике.

Заключение. В результате исследований установлено, что у животных при аппликации электродов на задней поверхности шеи или грудной клетке электроимпульсы в момент воздействия вызывают развитие тонико-клонических судорог. После прекращения воздействия при расположении электродов на задней поверхности шеи тонико-клонические судороги переходят в тоническую фазу с потерей сознания, а при аппликации электродов на грудной клетке — развивается психомоторное возбуждение. Указанные явления носят обратимый и кратковременный характер.

Изменения в сердечно-сосудистой системе и системе дыхания заключались в появлении нарушения частотных характеристик, что длилось не более 10 мин после воздействия. В течение последующего двухнедельного наблюдения выявленные при исследовании клинико-физиологические эффекты не проявлялись.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Ilyin LA. Radiation medicine: a guide for medical researchers and healthcare organizers: in 4 volumes. Vol. 4: Hygienic problems of non-ionizing radiation (biological action, principles of protection and hygienic regulation). Moscow: AT; Institute of Biophysics, 1999; 304 p. Russian (Ильин Л. А. Радиационная медицина: руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения: в 4 т. Т. 4: Гигиенические проблемы неионизирующих излучений (биологическое действие, принципы защиты и гигиеническая регламентация). М.: АТ; Институт биофизики, 1999; 304 с.).

2. Stragis VB, Kochoyan AL, Zhurikhina SI. Impact with an electric shock: manifestations, consequences and possibilities of expert diagnostics (review). Selected Issues of Forensic Medical Examination 2019; (18): 184–7. Russian (Страгис В. Б., Кочоян А. Л., Журихина С. И. Воздействие электрошокером: проявления, последствия и возможности экспертной диагностики (обзор). Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы 2019; (18): 184–7).

3. Devyaterikov AA. Experimental study of the effect of the BL-288 electroshock device. Selected Issues of Forensic Medical Examination 2016; (15): 63–4. Russian (Девятериков А. А. Экспериментальное исследование воздействия электрошокового устройства BL-288. Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы 2016; (15): 63–4).

4. Admakin AL, Vorobiev SV, Sidelnikov VO, et al. Electric burns and trauma. St. Petersburg: SpetsLit, 2014; 39 p. Russian (Адмакин А. Л., Воробьев С. В., Сидельников В. О. и др. Электроожоги и электротравма. СПб.: СпецЛит, 2014; 39 с.).

5. Burmatov AP, Bernatskikh TK, Zoroastrov OM, et al. Traces of the action of an electric discharge device on the skin of humans and animals. Forensic Medical Expertise 2011; (6): 41–3. Russian (Бурматов А. П., Бернацких Т. К., Зороастров О. М. и др. Следы действия электроразрядного устройства на коже человека и животного. Судебно-медицинская экспертиза 2011; (6): 41–3).

6. Kondratova IV, Kulinkovich KYu. The topical problems of the application of the TASER electroshock devices. Forensic Medical Expertise 2017; 60 (2): 57–64. Russian (Кондратова И. В., Кулинкович К. Ю. Актуальные вопросы применения электрошокового устройства TASER. Судебно-медицинская экспертиза 2017; 60 (2): 57–64).

7. Badyaeva EE, Devyaterikov AA. Microscopic features of experimental injuries from the impact of the AIR-107U electroshock device. Selected Issues of Forensic Medical Examination 2016; (15): 62–3. Russian (Бадяева Е. Е., Девятериков А. А. Микроскопические особенности экспериментальных повреждений от воздействия электрошокового устройства «АИР-107У». Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы 2016; (15): 62–3).

8. Stragis VB, Kochoyan AL, Zhurikhina SI, et al. Possibilities of establishing models of electroshock devices based on morphological signs of skin lesions. Forensic Medical Expertise 2020; 63 (3): 16–8. Russian (Страгис В. Б., Кочоян А. Л., Журихина С. И. и др. Возможности установления моделей электрошоковых устройств по морфологическим признакам повреждений кожи. Судебно-медицинская экспертиза 2020; 63 (3): 16–8).

9. The health effects of conducted energy weapons. The expert panel on the medical and physiological impacts of conducted energy weapons. Ottawa: Council of Canadian Academies; 112 p.

10. Grigoryev OA, Koklin AE, Lukyanova SN, et al. Biological effects of an impulse current according to laboratory researches of electroshock devices. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2013; 9 (4): 828–30. Russian (Григорьев О. А., Коклин А. Е., Лукьянова С. Н. и др. Биологические эффекты импульсного электротока по данным лабораторных испытаний электрошоковых устройств. Саратовский научно-медицинский журнал 2013; 9 (4): 828–30).

11. Silnikov MV, Kulakov KS, Kulakov SL, et al. Impact of non-lethal electroshock weapon on bioobjects. Questions of Defense Equipment. Series 16: Technical Means of Combating Terrorism 2016; (9-10): 72–5. Russian (Сильников М. В., Кулаков К. С., Кулаков С. Л. и др. Воздействие нелетального электрошокового оружия на биообъекты. Вопросы оборонной техники. Сер. 16: Технические средства противодействия терроризму 2016; (9-10): 72–5).

12. Koklin AE, Lukyanova SN, Grigoryev OA, et al. Dependence of a rabbit's reaction on the frequency of repetition of an impulse and current exposition in experiment. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2013; 9 (4): 839–43. Russian (Коклин А. Е., Лукьянова С. Н., Григорьев О. А. и др. Зависимость реакции кролика от частоты повторения импульса и экспозиции электротока в эксперименте. Саратовский научно-медицинский журнал 2013; 9 (4): 839–43).

13. Ho JD, Dawes DM, Kroll MW, eds. Atlas of conducted electrical weapon wounds and forensic analysis. New York: Springer, 2012; 204 p. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3543-3.

УДК 615.15+616.857 Оригинальная статья

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ЗНАНИЯ СОТРУДНИКОВ АПТЕК ПРИ ОКАЗАНИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ДИАГНОСТИРОВАННЫМИ ЦЕФАЛГИЯМИ

А. И. Гришин *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, аспирант, ассистент кафедры фармакологии*

PROFESSIONAL KNOWLEDGE OF PHARMACISTS IN PROVIDING PHARMACEUTICAL CARE TO PATIENTS WITH DIAGNOSED CEPHALGIAS

A. I. Grishin *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Postgraduate Student, Assistant at the Department of Pharmacology*

Дата поступления — 22.03.2021 г. Дата принятия в печать — 24.11.2021 г.

Гришин А. И. **Профессиональные знания сотрудников аптек при оказании фармацевтической помощи пациентам с диагностированными цефалгиями. Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (4): 774–780.**

Цель: оценить уровень знаний фармацевтических работников (провизоров и фармацевтов) в области фармакотерапии цефалгий при оказании фармацевтической помощи посетителям аптек с ранее диагностированными цефалгиями. *Материал и методы.* Проведено фармакоэпидемиологическое исследование, основанное на анкетировании 153 фармацевтов и провизоров (г. Саратов) с использованием специально разработанной авторской анкеты, включающей паспортную часть (социально-демографические характеристики), вопросы, связанные с профессиональным статусом, а также вопросы с развернутой формой ответа по теме исследования. *Результаты.* В случае мигрени подавляющее большинство рекомендаций специалистов было рациональным (триптаны, анальгетики). Бóльшая часть специалистов (81,7%) не смогла дать никаких рекомендаций по терапии лекарственно-индуцированной головной боли, оставшиеся рекомендации (18,3%) были частично верные. Не смогли рекомендовать что-либо 79,7% респондентов в случае с кластерной головной болью, только 8,5% дали рациональные рекомендации (кислород, триптаны). Более половины рекомендаций в случае с тригеминальной невралгией были рациональны (названы противоэпилептические средства). *Заключение.* Низкий уровень знаний о принципах терапии некоторых типов головной боли говорит необходимости совершенствования профессиональных знаний фармацевтов в данной области: обучение специалистов и повышение квалификации позволят улучшить качество оказываемой фармацевтической помощи.

Ключевые слова: цефалгия, фармацевт, головная боль, аптека, мигрень.

Grishin AI. **Professional knowledge of pharmacists in providing pharmaceutical care to patients with diagnosed cephalgias. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (4): 774–780.**

Purpose: assess the level of knowledge of pharmacists in the field of pharmacotherapy of cephalgias in providing pharmaceutical care to patients with diagnosed cephalgias. *Material and methods*. A pharmacoepidemiological study was conducted based on a survey of 153 pharmacists and pharmacists (Saratov) using a questionnaire that includes the passport part (socio-demographic characteristics), questions about professional status, as well as questions with a detailed answer form on the topic of the study. *Results*. In the case of migraine, the overwhelming majority of experts' recommendations were rational (triptans, analgesics). Most of the specialists (81.7%) were unable to give any recommendations for the treatment of drug-induced headache, the remaining recommendations (18.3%) were partially correct. 79.7% of respondents could not recommend anything in the case of cluster headache, rational recommendations were given by 8.5% (oxygen, triptans). More than half of the recommendations in the case of trigeminal neuralgia were rational (antiepileptic drugs were named). *Conclusion*. The low level of knowledge about the principles of treatment of certain types of headache indicates the need to improve the professional knowledge of pharmacists in this area: training of specialists and professional development will improve the quality of the pharmaceutical care.

Keywords: cephalgia, pharmacist, headache, pharmacy, migraine.

Введение. Цефалгия (головная боль) — весьма распространенный симптом, который сопровождает различные патологические состояния (вторичные головные боли), а также может являться самостоятельным заболеванием (первичные головные боли). По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), хотя бы один приступ может наблюдаться почти у половины взрослых людей однократно в календарном году. Наиболее часто встречающиеся типы головной боли — это головная боль напряжения (ГБН) и мигрень. Необходимо отметить, что все

Ответственный автор — Гришин Антон Игоревич
Тел.: +7 (927) 2774946
E-mail: reshetko@yandex.ru

виды головной боли могут приводить к значительному снижению качества жизни и финансовым расходам [1, 2].

Столкнувшись с головной болью, пациенты часто могут не воспринимать эту проблему как серьезную и требующую посещения врача, поэтому посещают аптеку с целью приобрести эффективный лекарственный препарат для купирования приступа. В этом случае важная роль отводится фармацевтическому работнику.

Кроме того, и пациентам, посетившим врача, может понадобиться помощь фармацевтического специалиста: консультирование по назначенному лечению, отдельным лекарственным препаратам и другим вопросам.

Под термином «фармацевтическая помощь», согласно дефиниции ВОЗ, понимается «система обеспечения лекарственного лечения, позволяющая достичь результатов, улучшающих качество жизни пациента, при которой фармацевт наравне с врачом берет на себя долю ответственности за здоровье пациента, определенную его действиями и решениями» [3, 4].

Н. Б. Дремова и соавторы определяют фармацевтическую помощь как «систему лекарственного, информационного и организационно-методического обеспечения индивидуализированной фармакотерапии конкретных заболеваний» [3]. В основе данного определения отражена как непосредственно деятельность по отпуску лекарственных препаратов, так и участие фармацевтического работника в оказании фармацевтической помощи — обучающая, регистрационная, информирующая и другие функции.

Качество фармацевтической помощи будет зависеть от профессиональных знаний фармацевта или провизора, их коммуникативных навыков и многих других факторов.

Цель — оценить уровень знаний фармацевтических работников (провизоров и фармацевтов) в области фармакотерапии цефалгий при оказании фармацевтической помощи посетителям аптек с ранее диагностированными цефалгиями.

Материал и методы. Дизайн данного исследования был основан на анонимном добровольном анкетировании фармацевтов и провизоров г. Саратова. Единственный критерий включения — специалист непосредственно отпускает лекарственные препараты населению. Рассматривалось только розничное звено, и сотрудники аптек, снабжающих медицинские организации (больничные, межбольничные), заведомо не включались в исследование. Кроме того, исследование не охватывало сотрудников аптечных организаций при медицинских организациях, занимающихся исключительно льготным отпуском лекарственных препаратов населению.

Данные о количестве аптечных организаций в Саратове отсутствуют в каких-либо открытых источниках, также не представлены данные о численности фармацевтических работников. Картографический анализ позволил выявить ориентировочное количество розничных аптечных организаций, равное 650. При среднем числе сотрудников на одну аптечную организацию, равном 5, величина генеральной совокупности будет равна 3250 человек.

Определение необходимого объема выборки осуществлялось по следующей формуле расчета выборочной совокупности с учетом известного объема генеральной совокупности [5]:

$$n = 1/(\Delta^2 + 1/N),$$

где n — минимальный объем необходимой выборки; Δ — величина допустимой ошибки = 0,1 (предельный размер ошибки для получения надежных результатов); N — объем генеральной совокупности = 3250 человек.

Минимальный размер необходимой для исследования выборки составил 97 человек. Выборка включала 153 человека. Размер ошибки при данном размере выборки равен 0,079.

Анкета состояла из двух основных блоков вопросов — общих и специальных. Общие вопросы были направлены на отражение социально-демографических характеристик и профессионального статуса фармацевтического работника (пол, возраст, стаж работы, уровень образования и др.). Специальные вопросы были связаны непосредственно с темой исследования и нацелены на выявление представлений и знаний респондента о различных видах цефалгий и их фармакотерапии.

Бóльшая часть специальных вопросов была сформулирована в стиле ситуационных задач со свободной формой ответа. В них респонденту необходимо было написать названия препаратов, которые должны назначаться врачом в случае той или иной цефалгии. В случае если респондент затруднялся ответить, можно было оставить поле пустым.

Для удобства представления данных в вопросах с моделируемыми ситуациями (в зависимости от ответов) респонденты были разделены на две категории:

фармацевтические работники, которые не стали называть препараты;

фармацевтические работники, которые смогли назвать препарат (-ы).

Внутри групп (в связи со свободной формой ответа) были выделены названия отдельных групп и препаратов, чаще всего отмечаемых респондентами. Данные отражены в относительных величинах (от общего числа респондентов в данной группе).

Например, если респондент ответил «НПВП, Нурофен, Миг, кетопрофен, парацетамол в таблетках», то ответ засчитывался в несколько категорий. Считалось, что в этом случае респондент:

— 1 раз отметил группу нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП);

— 1 раз зафиксировал группу ненаркотических анальгетиков;

— по одному разу обозначил каждый из препаратов: ибупрофен, кетопрофен и парацетамол.

Таким образом, в таблицах в столбце «рекомендуемая группа» отражено количество респондентов, которые отметили данную группу препаратов. Внутри группы отражены международные непатентованные наименования, которые были фиксированы специалистами наиболее часто.

При обработке полученных данных использовался пакет программ Microsoft Excel 2010 и STATISTICA 6.1. Оценка нормальности распределения осуществлялась с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. В статистической обработке данных использовались методы описательной статистики (расчет относительных величин (%), средних арифметических значений (M) и стандартных ошибок среднего (m). Нормально распределенные количественные данные представлены в виде $M \pm m$, качественные данные — в виде P (процентная доля).

Результаты. В анкетировании приняли участие 153 фармацевтических работника. Средний возраст респондентов составил 33,04±0,77 года, стаж работы

по специальности — 11,23±0,77 года. Подавляющее большинство респондентов — женщины (95,4%). Квалификацию «провизор» имели 49,7%, «фармацевт» — 50,3%.

Более ⅓ фармацевтических работников (38,6%) считают, что знакомы с ассортиментом наиболее часто используемых препаратов для лечения цефалгий и их особенностями; ¼ (26,1%) знакома с большей частью таких препаратов, 13,7% имеют общее представление об этих препаратах, 11,8% считают, что практически незнакомы с данными препаратами, оставшаяся же часть респондентов утверждают, что знакомы с препаратами и их особенностями в полном объеме.

Специалистам была предложена таблица с различными видами головных болей по Международной классификации головных болей 3-го издания. Необходимо было оценить, какие типы головных болей (ГБ) им известны, с какими — они незнакомы, при каких — готовы проконсультировать посетителя по препаратам (табл. 1). Лучше, чем с другими головными болями, респонденты оказались знакомы с некоторыми типами первичных цефалгий, а именно — мигренью и ГБН; наименее известной для фармацевтических работников оказалась кластерная ГБ.

В вопросах с развернутым ответом респондентам было предложено назвать препараты и/или группы препаратов, которые, по их мнению, могут назначаться при определенных видах цефалгий. В данных вопросах были выбраны ГБ, с которыми пациенты, как правило, могут посетить аптеку уже после визита к врачу — с установленным диагнозом и необходимостью получения информации по назначению и выписанным препаратам (мигрень, кластерная ГБ, лекарственно-индуцированная и др.).

В вопросе 1 респондентам необходимо было указать, какие препараты обычно назначаются при *диагностированной мигрени* (табл. 2). Подавляющее большинство интервьюированных часто упоминали препараты, которые частотно могут использоваться в данном случае: практически каждый специалист назвал триптаны, гораздо реже упоминались анальгетики и НПВП.

В вопросе 2 респондентам предлагалось назвать препараты, обычно назначаемые при *диагностированной невралгии тройничного нерва* (табл. 3). Немного более половины респондентов назвали группы препаратов, которые могут использоваться: чаще были упомянуты противоэпилептические средства и НПВП, реже — миорелаксанты и витамины группы *В*.

Вопрос 3 касался препаратов, обычно назначаемых *при диагностированной лекарственно-индуцированной головной боли* (рис. 1).

В вопросе 4 фармацевтическим работникам нужно было назвать препараты, которые могут назначаться при *диагностированной кластерной ГБ* (рис. 2).

Бóльшая часть специалистов затруднились ответить или рекомендовали консультацию врача, только

Таблица 1

Структура (%) аптечных работников по уровню знаний о головных болях (*n*=153)

Вид головной боли	Вид боли известен		Вид боли неизвестен
	осуществлять консультирования не готов (-а)	готов (-а) проконсультировать пациента по препаратам	
Мигрень	30,1	66,7	3,2
ГБН	17,0	72,5	10,5
Кластерная (пучковая) ГБ	37,2	14,4	48,4
Другие первичные ГБ (колющая, кашлевая, гипническая, громоподобная, связанная с сексуальной активностью и др.)	20,3	73,2	6,5
ГБ, связанные с травмой головы и/или шеи	53,6	40,5	5,9
ГБ, связанные с различными веществами или их отменой	60,8	13,1	26,1
ГБ, связанные с инфекциями	40,5	43,1	16,3
ГБ, связанные с поражениями сосудов головного мозга и шеи	57,5	26,1	16,3
ГБ, связанные с несосудистыми внутричерепными поражениями	64,7	9,2	26,1
ГБ, связанные с нарушением гомеостаза	45,1	7,8	47,1
ГБ, связанные с психическими заболеваниями	62,1	4,6	33,3
Головные и лицевые боли, связанные с патологией черепа, шеи, глаз (глаукома и др.), ушей, носовой полости, пазух, зубов, ротовой полости или других структур черепа и лица (патологии челюстей, связанных с ними структур и пр.)	61,4	11,8	26,8
Краниальные невралгии, центральные и первичные лицевые боли и другие ГБ	56,2	20,3	23,5

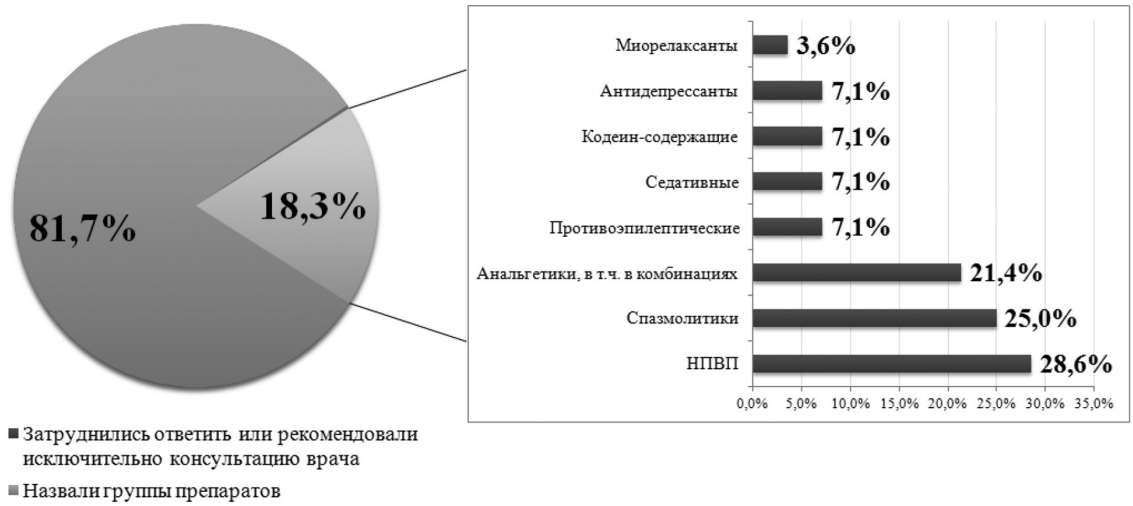


Рис. 1. Распределение групп респондентов (слева) в зависимости от факта упоминания групп препаратов, используемых в терапии лекарственно-индуцированной головной боли, и частота упоминания названных групп препаратов (справа)

Рис. 2. Распределение групп респондентов (слева) в зависимости от факта упоминания групп препаратов, назначаемых при кластерной головной боли, и частота упоминания названных групп препаратов (справа)

Таблица 2

Частота (%) упоминания респондентами фармакологических групп и лекарственных препаратов, применяющихся при диагностированной мигрени (*n*=135)

Название группы препаратов и частота ее упоминания респондентами	Международные непатентованные наименования препарата	Частота упоминания конкретного препарата респондентами
Триптаны 93,3	Суматриптан	74,1
	Элетриптан	10,4
	Золмитриптан	3,0
Анальгетики, в т.ч. в комбинации с НПВП 15,6	Кофеин + парацетамол	4,4
	Ацетилсалициловая кислота + кофеин + парацетамол	5,2
	Без уточнения конкретных препаратов	5,9

Окончание табл. 1

Название группы препаратов и частота ее упоминания респондентами	Международные непатентованные наименования препарата	Частота упоминания конкретного препарата респондентами
НПВП 11,1	Ибупрофен	2,2
	Напроксен	1,5
	Диклофенак	1,5
	Без уточнения конкретных препаратов	5,9
Спазмолитики 5,2%		–
Производные алкалоидов спорыньи в комбинациях		
Бета-адреноблокаторы 5,9		
Антидепрессанты 3,0		
Другое (ноотропы, блокаторы кальциевых каналов, анксиолитики) <2,0		

Примечание: в таблице отражены ответы только тех респондентов, которые назвали какие-либо препараты и/или группы препаратов).

Таблица 3

Частота (%) упоминания респондентами групп препаратов и препаратов, которые, по их мнению, назначаются невралгии тройничного нерва (*n*=90)

Название группы препаратов и частота ее упоминания респондентами	Международные непатентованные наименования препарата	Частота упоминания респондентами конкретного препарата
Противоэпилептические 54,4	Карбамазепин	32,2
	Габапентин	11,1
	Прегабалин	2,2
	Топирамат	
	Окскарбазепин	1,1
НПВП 42,2	Нимесулид	14,4
	Кетопрофен	3,3
	Декскетопрофен	2,2
	Оксикамы	3,3
	Ибупрофен	2,2
	Коксибы	
Миорелаксанты 17,8	Толперизон	3,3
	Тизанидин	1,1
	Баклофен	
Витамины группы *B* 21,1	Без уточнения конкретных препаратов	–
Спазмолитики 5,6		
Ноотропы 1,1		

Примечание: в таблице отражены ответы только тех респондентов, которые назвали какие-либо препараты и/или группы препаратов).

1/5 назвали некоторые группы препаратов, в большинстве упомянув НПВП или триптаны.

Подавляющее большинство респондентов затруднились ответить, какие препараты назначаются в данном случае. Только 1/5 назвали некоторые группы препаратов.

Обсуждение. На текущий момент (2021 г.) основные функции фармацевтических работников в России отражает приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 августа 2016 г. № 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения». Среди этих функций стоит отметить информирование о рациональном применении лекарственных препаратов в целях ответственного самолечения и предоставление достоверной информации о товарах аптечного ассортимента, их стоимости, фармацевтическое консультирование [6].

Законодательно закреплено понятие «фармацевтическое консультирование» — это доступ к информации о порядке применения или использования товаров аптечного ассортимента, в том числе о правилах отпуска, способах приема, режимах дозирования, терапевтическом действии, противопоказаниях, взаимодействии лекарственных препаратов при одновременном приеме между собой и/или с пищей, правилах их хранения в домашних условиях [6]. По данному определению можно сделать вывод о том, что фармацевтический работник является тем человеком, который доступно и на понятном посетителю аптеки языке поможет донести информацию, отраженную в инструкциях по применению к лекарственным препаратам.

Фармацевтическое консультирование является только одним из элементов оказания фармацевтической помощи. Понятие фармацевтической помощи законодательно не закреплено. Исходя из изложенных дефиниций термина «фармацевтическая помощь», подразумевается, что сотрудник первого стола должен стать «наставником» для каждого пациента, максимально и эффективно взаимодействовать с ним, соблюдая при этом главный принцип — не навредить. При этом такая установка должна быть применена как к посетителям аптеки, которым нужна рекомендация препарата, так и к посетителям, пришедшим с рецептом или назначением на препараты или с целевым запросом.

Понятие мигрени знакомо практически каждому специалисту, и подавляющему большинству из них хорошо известно, какие именно препараты назначаются при мигрени. Однако в меньшей степени упоминались препараты, используемые для профилактики мигрени, не были названы противорвотные средства. Европейские рекомендации в качестве первого этапа симптоматической терапии указывают НПВП (АСК, ибупрофен, диклофенак, менее желателен — парацетамол) и противорвотные средства, делая акцент на лекарственной форме, уже на втором этапе — триптаны и, при необходимости, противорвотные, менее желательны — препараты эрготаминового ряда [7]. Для профилактики — неселективные бета-блокаторы, противоэпилептические средства (топирамат, вальпроевая кислота), амитриптилин, флунаризин (блокатор кальциевых каналов, в России не зарегистрирован). В российских рекомендациях упоминаются те же препараты [1, 8]. Не рекомендуется назначение комбинированных анальгетиков в связи с риском возникновения абузусной головной боли. В рекомендации на данный момент не включены относительно новые препараты для лечения или профилактики мигрени, зарегистрированные и вышедшие на фармацевтический рынок за последние несколько лет (антагонисты и антитела к кальцитонин-ген-связанному пептиду (CGRP — calcitonin-gen-related polipeptid), избирательные агонисты серотониновых 5-HT_{1F}-рецепторов и другие [9].

Большинство респондентов отметили, что им известен тип ГБ, связанной с приемом и отменой различных веществ, в т.ч. лекарственных препаратов, но также при этом затруднились ответить на вопрос, что назначается при лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ). ЛИГБ чаще всего сочетается с ГБ напряжения или мигренью. Лечение в первую очередь направлено на отмену препаратов, которые употреблялись пациентом часто и с которыми связано возникновение ЛИГБ. Для купирования приступов ГБ (на период отмены) подбирается препарат иной фармакологической группы и с другим механизмом действия. Немаловажную роль играет поведенческая терапия, а также профилактическое лечение [1, 7].

К числу препаратов, наиболее часто вызывающих зависимость, относятся опиаты, барбитураты и производные эрготамина (США). В России и Европе значимая роль отводится анальгетикам в комбинациях, а также противомигренозным агонистам серотониновых рецепторов (триптаны). Анализ историй болезни Клиники головной боли (Москва) показал, что чаще всего ЛИГБ была ассоциирована с приемом Цитрамона (комбинация (17%), Седальгина (13%), Пенталгина (10%), Каффетина (7%) и при сочетанном применении нескольких анальгетиков (38%) [10]. Значительная доля возникновения ЛИГБ отводится на наркотические анальгетики: при регулярном приеме кодеин-содержащих препаратов абузус развивается наиболее быстро и особенно трудно поддается терапии [10].

Половина респондентов оказалась не знакома с кластерной головной болью, а большая часть специалистов затруднилась ответить, что может назначаться в этом случае. Кластерная головная боль не так широко распространена, в отличие от головной боли напряжения или мигрени — всего лишь 0,1–0,4% популяции. Европейские рекомендации отмечают в качестве средств купирования подкожный суматриптан (в России не зарегистрирован), ингаляции 100% кислорода (≥7 л/мин, в течение 15 мин). Для купирования кластерной ГБ не должны применяться анальгетики, в том числе наркотические. Для профилактики могут использоваться блокаторы кальциевых каналов (верапамил), глюкокортикостероиды (преднизолон), лития карбонат, эрготамина тартрат [7]. У пациентов с длительными болевыми периодами и хронической формой кластерной головной боли могут быть эффективны противоэпилептические препараты (габапентин, топирамат). В случае если медикаментозная терапия оказывается неэффективной, или речь идет о хронических формах, то могут применяться некоторые хирургические методы лечения [1].

Тригеминальная невралгия (или невралгия тройничного нерва) относится к разделу 3 Международной классификации головных болей 3-го пересмотра — «Болевые краниальные невропатии и другие лицевые и головные боли» [1]. В случае фармакотерапии невропатической боли НПВП или ненаркотическими анальгетиками эффективность, как правило, очень мала. Основная причина боли — эктопические разряды в периферических нервных волокнах и избыточная активность ноцицептивных нейронов в центральной нервной системе, а НПВП и анальгетики в этом случае являются средствами симптоматической терапии, а не патогенетической [11]. Только половина респондентов указала, что, по их мнению, может назначаться при тригеминальной невралгии. Среди названных препаратов — НПВП, антиконвульсанты, и в частности карбамазепин, а также витамины группы *B*. Для фармакотерапии тригеминальной невралгии препаратом первого выбора с уровнем доказательности *A*, согласно европейским рекомендациям, является карбамазепин (200–1200 мг/сут.), также могут использоваться другие противоэпилептические препараты (окскарбазепин, габапентин, прегабалин и др.) [12, 13]. Могут использоваться антидепрессанты, опиоиды [11]. Патогенетическое лечение включает препараты из групп антиоксидантов и антигипоксантов, а также препаратов, улучающих кровообращение головного мозга. В некоторых случаях (наличие общей сосудистой патологии) возможно использование антиагрегантов (пентоксифиллин и др.). Седативные средства, витамины группы *B* и ноотропы могут применяться как средства дополнительной терапии [12]. При отсутствии эффекта от лекарственной терапии оправдано хирургическое лечение [13].

Заключение. Во многих случаях специалисты затрудняется ответить, что может назначаться при определенных видах ГБ, что может говорить о поверхностном представлении о некоторых цефалгиях. Для профессионального консультирования и качественного оказания фармацевтической помощи необходимо совершенствование коммуникативных навыков, а также профессиональных знаний работников первого стола в области терапии различных цефалгий.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Osipova VV. Primary headaches: diagnosis and treatment. Methodic recommendations. Moscow, 2017; 27 p. Russian (Осипова В.В. Первичные головные боли: диагностика и лечение: метод. рекомендации. М., 2017; 27 с.).

2. World Health Organization. Headache disorders. URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders (14 March 2021).

3. Dryomova NB, Ovod AI, Litvinova TM. Pharmaceutical care: term and concept. Farmaciya 2005; (2): 37–45. Russian (Дремова Н.Б., Коржавых Э.А., Литвинова Т.М. Фармацевтич еская помощь: термин и понятие. Фармация 2005; (2): 37–45).

4. Petrov AG. Development and implementation of pharmaceutical care as an importmant aspect of professional activity of pharmaceutical workers. Medicine in Kuzbass 2014; 13 (3): 10–16. Russian (Петров А.Г. Развитие и внедрение фармацевтической помощи — важнейший аспект профессиональной деятельности фармацевтического работника. Медицина в Кузбассе 2014; 13 (3): 10–16).

5. Cochran WG. Sampling techniques. 2nd edition. N. Y.; L.; Sydney: John Wiley & Sons, 1963; 413 p.

6. On Approval of the Rules for Good Pharmacy Practice of Medicinal Products for Medical Use: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 647n dated August 31, 2016. Russian (Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения: приказ Минздрава России №647н от 31 августа 2016 г. URL: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201701090003 (дата обращения: 14.03.2021)).

7. European principles of management of common headache disorders in primary care. URL: https://painrussia.ru/upload/iblock/46f/46fa1e93c1820edb8d6ceb858cd513c9.pdf (14 March 2021).

8. Osipova VV, Filatova YeG, Artemenko AR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: Recommendations of the Russian experts. Journal of Neurology and Psychiatry 2017; 12 (4): 4–14. Russian (Осипова В.В., Филатова Е.Г., Артеменко А.Р. и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. Журнал неврологии и психиатрии 2017; 12 (4): 4–14). DOI: 10.17116/jnevro20171171228-42.

9. Reshetko OV, Grishin AI. Innovative drugs for the treatment of primary headaches: migraine. Good Clinical Practice 2019; (2): 95–104. Russian (Решетько О.В., Гришин А.И. Инновационные лекарственные препараты для терапии первичных головных болей: мигрень. Качественная клиническая практика 2019; (2): 95–104). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10077.

10. Osipova VV, Golubeva VV. Drug abuse in patients with chronic headache. Medical Council 2013; (1): 74–81. Russian (Осипова В.В., Голубева В.В. Проблема лекарственного абузуса у пациентов с хроническими формами головной боли. Медицинский совет 2013; (1): 74–81.) DOI: 10.21518/2079-701X-2013-1-2-74-81.

11. Yakhno NN, ed. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuropathic pain. URL: https://painrussia.ru/%D0%BC%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D1%87%D0%BA%D0%B0%20%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D1%8C.pdf(14 March 2021). Russian (Яхно Н.Н., ред. Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли. URL: https://painrussia.ru/%D0%BC% D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D1%87%D0%BA%D0%B0%20%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D1%8C.pdf(дата обращения: 14.03.2021)).

12. Davydov OS, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Neuropathic pain: clinical guidelines on the diagnostics and treatment from the Russian Association for the Studying of Pain. Russian Journal of Pain 2018; 58 (4): 5–41. Russian (Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. Российский журнал боли 2018; 58 (4): 5–41).

13. Gusev EI, Konovalov AN, Gekht AB. Neurology. National guidance. Short edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2018; 688 p. Russian (Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Гехт А.Б. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 688 с.).

УДК 615.27:615.277.3:616–006.6 Оригинальная статья

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ФОРМ КСИМЕДОНА И МЕКСИДОЛА® НА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ АНТИБЛАСТОМНЫХ СРЕДСТВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.В. Сипров *— ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Медицинский институт, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, профессор, доктор медицинских наук;* ***М.А. Соловьева*** *— ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Медицинский институт, ассистент кафедры госпитальной терапии;* ***В.П. Агеев*** *— ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Медицинский институт, младший научный сотрудник лаборатории фармакокинетики и таргетной фармакотерапии;* ***И.М. Вашуркина*** *— ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Медицинский институт, доцент кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии, кандидат медицинских наук;* ***Д.Ю. Шубин*** *— ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Медицинский институт, студент;* ***М.И. Кечемайкина*** *— ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Медицинский институт, студентка.*

ASSESSMENT OF THE EFFECT OF LIPOSOMAL FORMS OF XYMEDON AND MEXIDOL® ON THE THERAPEUTIC EFFECT OF LIPOSOMAL ANTINEOPLASTIC DRUGS IN THE EXPERIMENT

A.V. Siprov *— National Research Ogarev Mordovia State University, Institute of Medicine, Professor at the Department of Pharmacology and Cinical Pharmacology, Professor, DSc;* ***M.A. Solovyova*** *— National Research Ogarev Mordovia State University, Institute of Medicine, Assistant at the Department of Hospital Therapy;* ***V.P. Ageev*** *— National Research Ogarev Mordovia State University, Institute of Medicine, Junior Researcher at the Laboratory of Pharmacokinetics and Targeted Pharmacotherapy;* ***I.M. Vashurkina*** *— National Research Ogarev Mordovia State University, Institute of Medicine, Assistant Professor at the Department of Faculty Surgery with courses of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery, PhD;* ***D.Yu. Shu-***

bin *— National Research Ogarev Mordovia State University, Institute of Medicine, Student;* ***M. I. Kechemaykina*** *— National Research Ogarev Mordovia State University, Institute of Medicine, Student.*

Дата поступления — 10.06.2021 г. Дата принятия в печать — 24.11.2021 г.

Сипров А.В., Соловьева М.А., Агеев В.П., Вашуркина И.М., Шубин Д.Ю., Кечемайкина М.И. **Оценка влияния липосомальных форм Ксимедона и Мексидола® на терапевтический эффект липосомальных антибластомных средств в эксперименте. Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (4): 780–786.**

Цель: оценить влияние липосомальных форм Ксимедона и Мексидола на противоопухолевую и антиметастатическую эффективность липосомальной комбинации «доксорубицин/циклофосфамид» у подопытных крыс с карциномой Walker-256. *Материал и методы*. Эксперименты проведены на 116 крысах (самках) Вистар массой 170–270 г. Комбинация «доксорубицин/циклофосфамид» в дозах 4/45 мг/кг соответственно в свободной и липосомальной формах вводилась внутривенно на 11-е сутки опыта. Ксимедон (50 и 100 мг/кг) и Мексидол (25 и 50 мг/кг) в свободной и липосомальной формах вводились внутривенно 5 дней начиная с 11-х суток опыта. *Результаты.* Липосомальная форма Ксимедона и Мексидола в исследуемых дозах не влияет на динамику роста и массу первичной опухоли и не препятствует подавлению ее метастазирования на фоне липосомальной комбинации «доксорубицин/циклофосфамид» у крыс с карциномой Walker-256. При сочетании липосомальных форм Ксимедона и Мексидола в исследуемых дозах и липосомальных цитостатиков отмечалось исчезновение крупных (более 1 мм в диаметре) и преобладание мелких (менее 1 мм в диаметре) метастазов в легких. *Заключение.* Использование липосомальных форм Ксимедона и Мексидола в сочетании с химиотерапией липосомальной комбинацией «доксорубицин/циклофосфамид» не снижает терапевтическую эффективность этих цитостатиков, что выражается в отсутствии существенных изменений в процессах замедления роста первичной опухоли и ее метастазирования у крыс с карциномой Walker-256.

Ключевые слова: липосомы, Ксимедон, Мексидол, доксорубицин, циклофосфамид, терапевтическая эффективность.

Siprov AV, Solovyova MA, Ageev VP, Vashurkina IM, Shubin DYu, Kechemaykina MI. **Assessment of the effect of liposomal forms of Xymedon and Mexidol® on the therapeutic effect of liposomal antineoplastic drugs in the experiment. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (4): 780–786.**

Our aim is the assessment of effect of liposomal forms of Xymedon and Mexidol on antitumor and antimetastatic efficiency of liposomal combination «doxorubicin/cyclophosphamide» in experimental rats with Walker-256 carcinoma. *Material and methods.* Experiments were carried out on 116 Wistar female rats of weight 170–270 gm. «Doxorubicin/cyclophosphamide» combination at doses of 4/45 mg/kg, respectively, was administered as a free and liposomal forms intravenously on day 11th day of the experiment. Free and liposomal forms of Xymedon (50 and 100 mg/kg) and Mexidol (25 and 50 mg/kg) were administered intravenously during 5 days starting with day 11 of the experiment. *Results*. Liposomal form of Xymedon and Mexidol in the studied doses doesn't affect the growth dynamics and mass of primary tumor and doesn't prevent its metastasis suppression at the use of liposomal combination «doxorubicin/cyclophosphamide» in rats with Walker-256 carcinoma. The disappearance of large lung metastases (more than 1 mm in diameter) and predominance of small lung metastases (less than 1mm in diameter) were observed at the combined use of liposomal Xymedon and Mexidol in the studied doses with liposomal cytostatics. *Conclusion.* The use of liposomal Xymedon and Mexidol together with chemotherapy by «doxorubicin/cyclophosphamide» liposomal combination doesn't reduce the therapeutic efficiency of these cytostatics and is manifested by the absence of significant changes of slowing down the growth of the primary tumor and its metastasis in rats with Walker-256 carcinoma.

Key words: liposomes, Xymedon, Mexidol, doxorubicin, cyclophosphamide, therapeutic efficiency.

Введение. Приоритетным направлением современной онкологии является поиск путей совершенствования диагностики, мониторинга и индивидуализации тактики лечения злокачественных опухолей [1]. В этих условиях медикаментозная терапия, являясь одним из традиционных и базисных методов лечения, постоянно совершенствуется и все больше закрепляет свои позиции [2]. Однако в течение многих лет остается актуальной проблема токсичности противоопухолевых препаратов в отношении нормальных клеток организма с развитием многочисленных побочных эффектов, обусловленных индукцией окислительного стресса [3]. Перспективным направлением в решении данной проблемы можно назвать применение препаратов с антиоксидантным действием. Вместе с тем до сих пор нет единого мнения о влиянии таких препаратов на терапевтический эффект цитостатиков. Вопрос использования антиоксидантов при онкологической патологии по-прежнему остается открытым, поскольку в литературе имеются противоречивые данные о целесообразности их применения в рамках лекарственной противоопухолевой терапии. Согласно некоторым данным, в опухолевых клетках, особенно на поздних стадиях опухолевого процесса, баланс между свободными радикалами и антиоксидантами смещается в сторону последних, что может способствовать блоку апоптоза, управляемого активными формами кислорода, и стимуляции метастазирования [4, 5]. Ранее также было показано, что N-ацетилцистеин и витамин *E* ускоряют метастазирование при экспериментальных раке легких и меланоме у мышей [6]. В то же время высокие дозы витамина *C* увеличивают внутриклеточную концентрацию активных форм кислорода (АФК) в клетках колоректального рака человека с мутациями KRAS или BRAF с последующими биоэнергетическим кризисом и гибелью опухолевых клеток [6, 7]. Иные данные имеются при совместном использовании антиоксидантов с цитостатиками. Ряд исследований показал способность мелатонина, обладающего антиоксидантным действием, усиливать цитотоксическое действие химиотерапевтических агентов на опухолевые клетки в зависимости от дозы, а также формы и типа рака [8, 9]. Другие средства с антиоксидантной активностью, в частности Мексидол и Ксимедон, не влияют на противоопухолевую и антиметастатическую эффективность комбинации «доксорубицин+паклитаксел» в эксперименте [10]. Следовательно, влияние антиоксидантов на конечный эффект антибластомной химиотерапии зависит от типа опухоли и механизмов действия противоопухолевых препаратов и антиоксидантов, используемых в лечении [11]. Именно поэтому необходимы дополнительные исследования в оценке возможности

Ответственный автор — Сипров Александр Владимирович
Тел.: +7 (927) 1771171
E-mail: alek-s13@mail.ru

применения антиоксидантных средств при противоопухолевой химиотерапии.

Цель — оценить влияние липосомальных форм Ксимедона и Мексидола на противоопухолевую и антиметастатическую эффективность липосомальной комбинации «доксорубицин/циклофосфамид» у подопытных крыс с карциномой Walker-256.

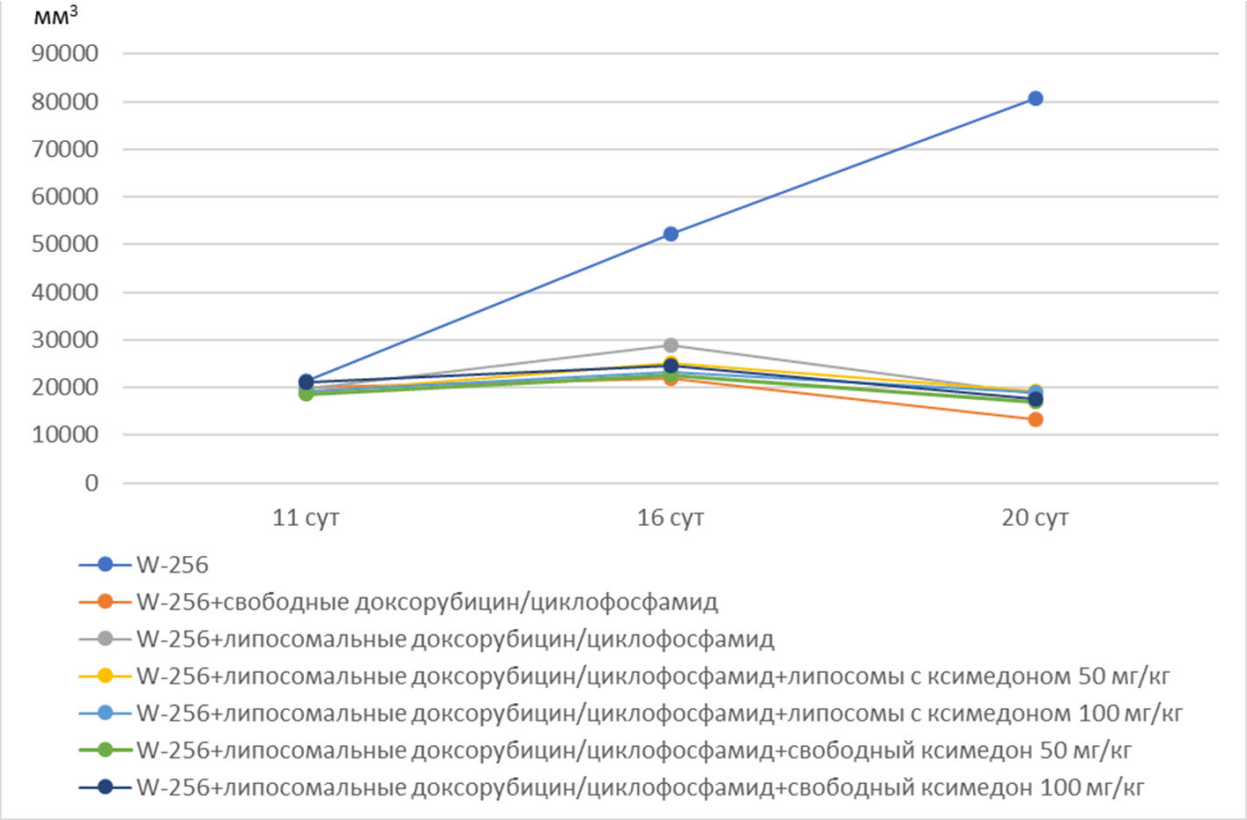
Материал и методы. Экспериментальное исследование проведено на базе кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» с соблюдением принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 1986), национальных руководств (ГОСТы 33215–2014 и 34088–2017) и правил учреждения по содержанию и использованию лабораторных животных. Животные (116 крыс-самок Вистар с массой тела 170–270 г.) находились на стандартном режиме вивария и имели свободный доступ к воде и корму. Всех крыс разделили на две большие группы: в 1-й группе (n=56) первичный опухолевый очаг формировался внутримышечным введением (в бедро задней лапки) взвеси клеток опухолевого штамма Walker-256 (W-256) (10^6 клеток на изотоническом растворе натрия хлорида), во 2-й (n=60) — метастатический процесс моделировался подкожным введением того же количества опухолевых клеток в среднюю треть хвоста. Далее в каждой группе животных разделили на 11 подгрупп по 5–7 крыс: в 1-ю подгруппу входили крысы с перевитым штаммом W-256, не получавшие лечения (контроль); во 2-ю — крысы с W-256, получавшие доксорубицин (4 мг/кг) и циклофосфамид (45 мг/кг) в свободной форме однократно в боковую хвостовую вену на 11-е сутки после перевивки штамма W-256; в 3-ю — крысы с W-256, получавшие липосомальную комбинацию «доксорубицин (4 мг/кг) + циклофосфамид (45 мг/кг)» однократно внутривенно на 11-е сутки после перевивки штамма W-256; в 4-ю — крысы с W-256, получавшие липосомальные цитостатики (как в 3-й подгруппе) и липосомальный Ксимедон (50 мг/кг) внутривенно ежедневно с начала применения цитостатиков, в течение 5 суток; в 5-ю — крысы с W-256, получавшие липосомальные цитостатики и липосомальный Ксимедон (100 мг/кг) внутривенно ежедневно с начала применения цитостатиков, в течение 5 суток; в 6-ю — крысы с W-256, получавшие липосомальные цитостатики и липосомальный Мексидол (25 мг/кг) внутривенно ежедневно с начала введения цитостатиков, в течение 5 суток; в 7-ю — крысы с W-256, получавшие липосомальные цитостатики и липосомальный Мексидол (50 мг/кг) внутривенно ежедневно с начала применения цитостатиков, в течение 5 суток; в 8-ю и 9-ю — крысы с W-256, получавшие липосомальные цитостатики и «свободный» Ксимедон в дозах 50 и 100 мг/кг соответственно внутривенно ежедневно с начала применения цитостатиков, в течение 5 суток; в 10-ю и 11-ю — крысы с W-256, получавшие липосомальные цитостатики и «свободный» Мексидол в дозах 25 и 50 мг/кг соответственно внутривенно ежедневно с начала введения цитостатиков, в течение 5 суток.

Животным вводили официнальные лекарственные формы доксорубицина гидрохлорида («Ebewe Pharma», Австрия) в виде 0,04%-го раствора и циклофосфамида («Baxter oncology», Германия) в виде 0,45%-го раствора, разведенных на изотоническом растворе натрия хлорида. Субстанцию Ксимедона (гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина) (ФГУП НИИ «Кристалл», Россия) применяли 10%-м раствором на изотоническом растворе натрия хлорида, Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцината) («Фармасофт», Россия) — официнальным 5%-м водным раствором. Липосомы с антибластомными средствами приготавливали гидратированием раствором доксорубицина (2 мг/мл) липидной пленки из растворенных в хлороформе циклофосфамида (120 мг), лецитина («Lipoid», Германия, 500 мг) и холестерина («Avanti Polar Lipids Inc.», США, 50 мг) с использованием роторного испарителя («Heidolph», Германия) и экструдера (LIPEX, Канада). Очистку липосом от не включившихся в них свободных фракций веществ выполняли путем ультрафильтрации. Анализатором размеров наночастиц NANO-flex (США) оценивали диаметр липосом, который колебался от 60 до 90 нм. Липосомы с Ксимедоном и Мексидолом приготавливали так же, используя водные растворы этих средств в концентрациях 50 и 100 мг/мл (для Ксимедона) и 25 и 50 мг/мл (для Мексидола) для гидратации липидной пленки, получаемой из лецитина и холестерина. Концентрация веществ в липосомах определялась с использованием спектрофотометра Shimadzu (Япония) и составила для доксорубицина и циклофосфамида 1,86 мг/мл и 21 мг/мл соответственно, для Ксимедона — 50 и 100 мг/мл, для Мексидола — 25 и 50 мг/мл.

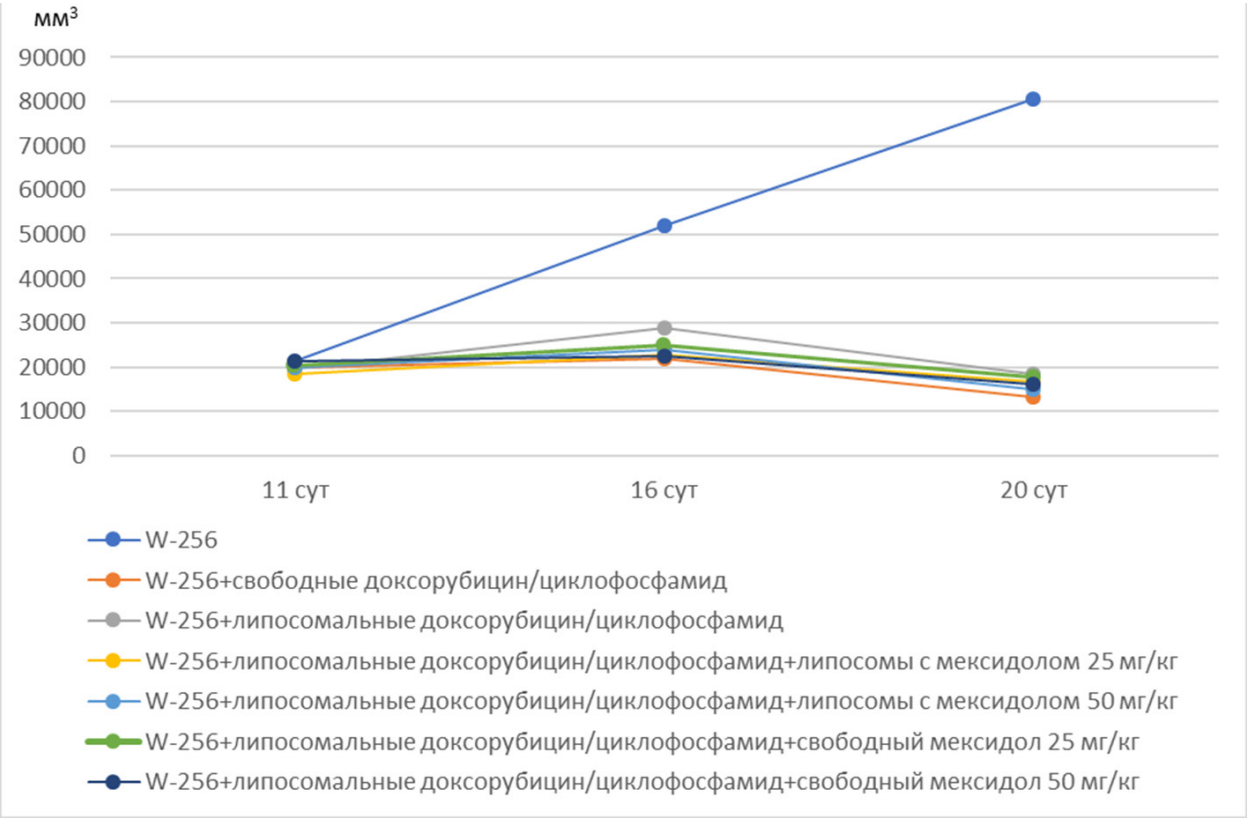
Объем первичной опухоли в динамике ее роста оценивали на 11, 16 и 20-е сутки опыта, перемножая длину, ширину и высоту опухолевого узла, измеренных штангенциркулем. Всех животных выводили из опыта под наркозом тиопенталом натрия (50 мг/кг) на 20-е сутки эксперимента с последующим вылущиванием первичной опухоли и измерением ее массы. Влияние исследуемых средств на метастатический процесс в легких оценивали по следующим параметрам: визуально определяемое количество поверхностно расположенных метастазов в легких, частота метастазирования, диаметр поверхностных метастатических очагов и индекс ингибирования процесса метастазирования [12]. Число легочных метастазов считали с помощью бинокулярной лупы МБС-9 (увеличение 8×2) после фиксации легких в жидкости Карнуа.

Статистическую обработку цифровых данных осуществляли с расчетом средних арифметических значений (M) и их ошибок (m) с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.). Проверку нормальности распределения проводили с использованием теста Шапиро — Уилка. Значимость различий в группах по количественному признаку (в показателях объема, массы первичной опухоли, общего количества метастатических узлов в легких, крупных и мелких метастатических очагов) в связи с малыми выборками определяли при помощи U-критерия Манна — Уитни. Достоверность различий в показателях частоты метастазирования определяли при помощи критерия χ^2. Различия считали достоверными, если p<0,05.

Результаты. Объем первичной опухоли среди крыс с W-256 на фоне применения медикаментозных комбинаций имел значимые изменения на протяжении всего эксперимента. Так, на 16-е сутки опыта объем первичного опухолевого узла во всех экспериментальных подгруппах был достоверно меньше, чем в контроле: во 2-й подгруппе — на 57,9%, в 3-й — на 44,5%, в 4-й — на 51,5%, в 5-й — на 55%, в 6-й — на 56%, в 7-й — на 54%, в 8-й — на 56,5%, в 9-й — на 53%, в 10-й — на 52,3%, в 11-й — на 56,7% (p=0,001, рис. 1). К концу эксперимента, на 20-е сутки, размеры первичного опухолевого узла продолжали уменьшаться по сравнению с контролем: во 2-й подгруппе — в 6 раз, в 3-й и 5-й — в 4,3 раза, в 4-й — в 4,2 раза, в 6-й — в 4,8 раза, в 7-й — в 5,3 раза, в 8-й — в 4,7 раза, в 9-й — в 4,6 раза, в 10-й — в 4,5 раза, в 11-й — в 4,9 раза (p<0,001, рис. 1).



А



Б

Рис. 1. Динамика изменения объема первичной опухоли при совместном использовании липосомальных форм Ксимедона (А) и Мексидола (Б) с липосомальной комбинацией «доксорубицин/циклофосфамид» у крыс с W-256

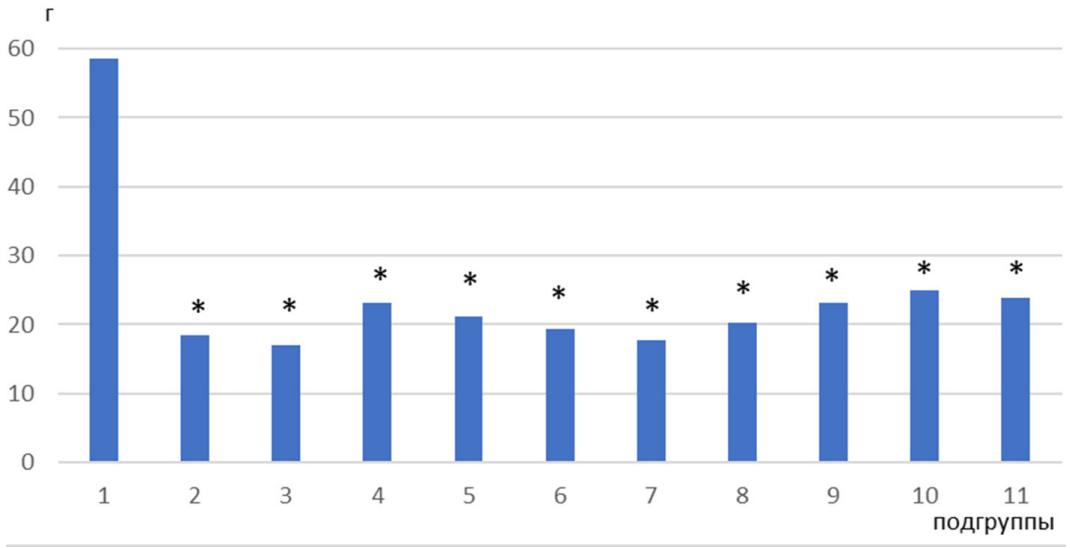


Рис. 2. Изменения массы первичной опухоли у крыс с W-256 при совместном использовании липосомальных форм Ксимедона и Мексидола с липосомальной комбинацией «доксорубицин/циклофосфамид»:
1 — контроль W-256 (контроль); 2 — W-256+свободные «доксорубицин/циклофосфамид»; 3 — W-256+липосомальные «доксорубицин/циклофосфамид»; 4 — W-256+липосомальные «доксорубицин/циклофосфамид»+липосомы с Ксимедоном 50 мг/кг; 5 — W-256+липосомальные «доксорубицин/циклофосфамид»+липосомы с Ксимедоном 100 мг/кг; 6 — W-256+липосомальные «доксорубицин/циклофосфамид»+липосомы с Мексидолом 25 мг/кг; 7 — W-256+липосомальные «доксорубицин/циклофосфамид»+липосомы с Мексидолом 50 мг/кг; 8 — W-256+липосомальные «доксорубицин/циклофосфамид»+свободный Ксимедон 50 мг/кг; 9 — W-256+липосомальные «доксорубицин/циклофосфамид»+свободный Ксимедон 100 мг/кг; 10 — W-256+липосомальные «доксорубицин/циклофосфамид»+свободный Мексидол 25 мг/кг; 11 — W-256+липосомальные «доксорубицин/циклофосфамид»+свободный Мексидол 50 мг/кг; * — различия достоверны по сравнению с контролем

Масса первичного опухолевого узла после химиотерапии свободными цитостатиками (во 2-й подгруппе) к 20-м суткам опыта была в 3 раза меньше, чем в контроле (p=0,005, рис. 2).

Химиотерапия липосомальными цитостатиками (в 3-й подгруппе) приводила к аналогичному снижению массы первичной опухоли — в 3,4 раза по сравнению с контролем (p=0,003). Дополнительное использование липосомальной формы Ксимедона в дозах 50 и 100 мг/кг (в 4-й и 5-й подгруппах) вместе с цитостатиками приводило к снижению массы первичной опухоли в 2,5 и 2,8 раза соответственно по сравнению с контролем (p=0,01), а липосомальной формы Мексидола в дозах 25 и 50 мг/кг (в 6-й и 7-й подгруппах) — в 3 и 3,3 раза соответственно (p=0,009, рис. 2). Использование свободной формы Ксимедона в дозах 50 и 100 мг/кг совместно с цитостатиками приводило к аналогичным результатам: масса первичной опухоли снижалась в 2,9 и 2,5 раза соответственно относительно контроля (p=0,019). Использование свободной формы Мексидола в дозах 25 и 50 мг/кг совместно с цитостатиками приводило к снижению массы первичной опухоли в 2,3 и 2,4 раза соответственно относительно контроля (p=0,02, рис. 2).

Частота метастазирования в подгруппах как с отдельным использованием липосомальных цитостатиков, так и в сочетании с липосомальными и свободными формами Ксимедона и Мексидола не отличалась от показателя в контроле (табл. 1).

Количество поверхностных метастазов в легких после использования свободной и липосомальной форм цитостатиков во 2-й и 3-й подгруппах одинаково эффективно уменьшалось в 9,3 и 9,2 раза соответственно относительно контроля (p=0,003, табл. 1). Аналогичные изменения были при сочетании липосомальных цитостатиков и липосомальных форм Ксимедона и Мексидола: количество метастатических очагов в легких уменьшалось в 15–20 раз относительно контроля (p=0,016), не отличаясь при этом от показателя в подгруппе с использованием только липосомальных цитостатиков (табл. 1). Такие же изменения были в подгруппах с использованием свободной формы Ксимедона и Мексидола: число метастатических очагов в легких снижалось в 7–15 раз относительно контроля (p=0,015). При этом различий с показателем в подгруппе с отдельным введением липосомальных цитостатиков также не отмечалось.

Количество крупных метастазов (больше 1 мм в диаметре) в легких при использовании свободной формы цитостатиков достоверно снижалось до 10,3 против 28,6% в контроле (p=0,039, рис. 3). Аналогичная тенденция была и при использовании липосомальной формы цитостатиков, однако достоверных различий с контролем не было.

Примечательно, что при сочетании липосомальных форм Ксимедона и Мексидола в исследуемых дозах и липосомальных цитостатиков полностью исчезали крупные метастазы в легких, и все метастатические очаги были менее 1 мм в диаметре (100% мелких метастатических очагов против 71,4% мелких и 28,6% крупных очагов в контроле, p=0,009, рис. 3). При сочетании свободных форм Ксимедона и Мексидола в исследуемых дозах и липосомальных цитостатиков количество крупных и мелких метастатических очагов в легких не отличалось ни от показателей в контроле, ни от показателей в подгруппе с отдельным использованием липосомальных противоопухолевых средств. Более того, при использовании свободного Мексидола в дозах 25 и 50 мг/кг было достоверное увеличение числа крупных метастазов до 29,5 и 32,6% соответственно относительно под-

Таблица 1

Влияние липосомальных форм Ксимедона и Мексидола на антиметастатический эффект липосомальной комбинации «доксорубицин/циклофосфамид»

Подгруппа	Частота метастазирования, %	Количество поверхностных метастазов в легких (*M*±*m*), %	Индекс ингибирования процесса метастазирования, %
1-W-256 (контроль)		53,3±13,1	—
2-W-256+свободные «доксорубицин/циклофосфамид»	100	5,7±1,1 p_1=0,003	89,29
3-W-256+липосомальные «доксорубицин/циклофосфамид»		5,9±0,9 p_1=0,003	89,02
4-W-256+липосомальные «доксорубицин/циклофосфамид»+ липосомы с Ксимедоном 50 мг/кг	80	2,6±1,2 p_1=0,008	96,1
5-W-256+липосомальные «доксорубицин/циклофосфамид»+ липосомы с Ксимедоном 100 мг/кг	60	3,0±1,7 p_1=0,008	96,63
6-W-256+липосомальные «доксорубицин/циклофосфамид»+ липосомы с Мексидолом 25 мг/кг		3,5±0,8 p_1=0,016	93,44
7-W-256+липосомальные «доксорубицин/циклофосфамид»+ липосомы с Мексидолом 50 мг/кг	100	3,2±0,5 p_1=0,016	93,91
8-W-256+липосомальные «доксорубицин/циклофосфамид»+ свободный Ксимедон 50 мг/кг		3,6±1,4 p_1=0,009	93,25
9-W-256+липосомальные «доксорубицин/циклофосфамид»+ свободный Ксимедон 100 мг/кг		7,8±2,7 p_1=0,013	88,3
10-W-256+липосомальные «доксорубицин/циклофосфамид»+ свободный Мексидол 25 мг/кг	80	7,0±2,2 p_1=0,012	89,5
11-W-256+липосомальные «доксорубицин/циклофосфамид»+ свободный Мексидол 50 мг/кг		9,0±3,1 p_1=0,015	86,5

Примечание: p_1 — достоверность различий относительно контроля.

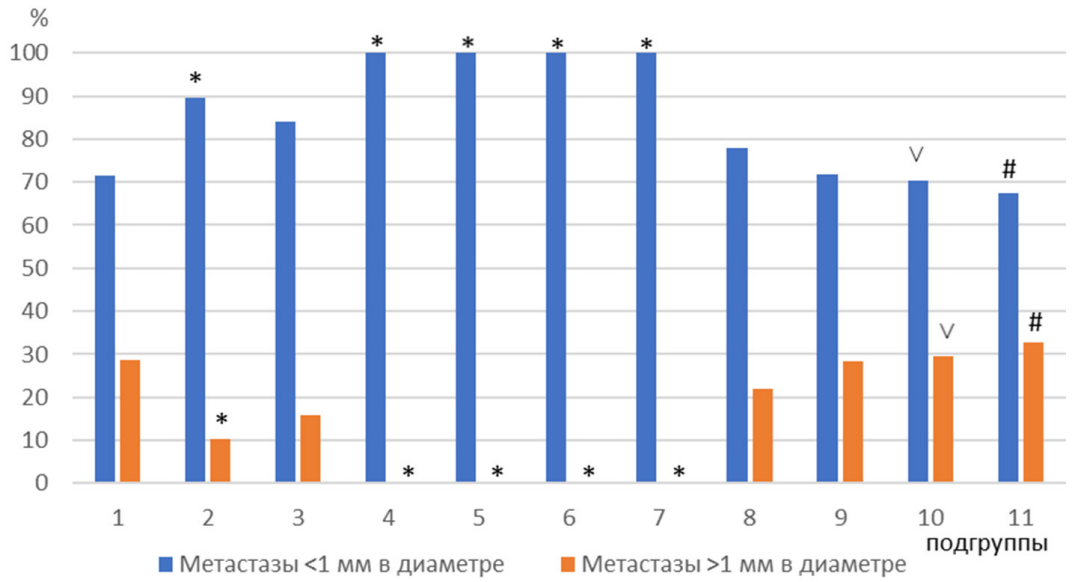


Рис. 3. Влияние сочетанного использования липосомальных форм Ксимедона и Мексидола с липосомальной комбинацией «доксорубицин/циклофосфамид» на диаметр метастатических очагов в легких у крыс с W-256:
1 — контроль W-256 (контроль); 2 — W-256+свободные «доксорубицин/циклофосфамид»; 3 — W-256+липосомальные «доксорубицин/циклофосфамид»; 4 — W-256+липосомальные «доксорубицин/циклофосфамид»+липосомы с Ксимедоном 50 мг/кг; 5 — W-256+липосомальные «доксорубицин/циклофосфамид»+липосомы с Ксимедоном 100 мг/кг; 6 — W-256+липосомальные «доксорубицин/циклофосфамид»+липосомы с Мексидолом 25 мг/кг; 7 — W-256+липосомальные «доксорубицин/циклофосфамид»+липосомы с Мексидолом 50 мг/кг; 8 — W-256+липосомальные «доксорубицин/циклофосфамид»+свободный Ксимедон 50 мг/кг; 9 — W-256+липосомальные «доксорубицин/циклофосфамид»+свободный Ксимедон 100 мг/кг; 10 — W-256+липосомальные «доксорубицин/циклофосфамид»+свободный Мексидол 25 мг/кг; 11 — W-256+липосомальные «доксорубицин/циклофосфамид»+свободный Мексидол 50 мг/кг; * — различия достоверны по сравнению с контролем; ˅ — различия достоверны по сравнению с подгруппой 6; # — различия достоверны по сравнению с подгруппой 7

групп с липосомальной формой Мексидола (p=0,003), где крупные очаги полностью отсутствовали.

Обсуждение. Липосомальная комбинация «доксорубицин/циклофосфамид» не показала преимущества перед комбинацией их свободной формы как в отношении торможения роста первичной опухоли, так и в отношении ингибирования процесса метастазирования. Липосомальная форма Ксимедона и Мексидола в обеих исследуемых дозах не влияет на реализацию противоопухолевого эффекта липосомальной комбинации «доксорубицин/циклофосфамид», не снижая торможения роста первичной опухоли. В итоге масса первичной опухоли у животных в этих подгруппах не отличалась от массы опухоли у крыс, получавших только липосомальные цитостатики. Следует сказать, что не было различий в показателях массы первичной опухоли и между Ксимедоном и Мексидолом, применяемых как в липосомах, так и в свободной форме. Антиметастатический эффект липосомальной комбинации использованных цитостатиков не снижается при дополнительном применении липосомальной формы Ксимедона и Мексидола в исследуемых дозах. Это подтверждается отсутствием различий в количестве метастатических очагов в легких в сравниваемых подгруппах. Однако, в целом прослеживается тенденция большей эффективности сочетанного применения липосомальной комбинации «доксорубицин/циклофосфамид» с липосомальной формой Ксимедона и особенно Мексидола в сравнении со свободной формой этих средств в торможении роста метастатических очагов в легких, что требует дополнительного более глубокого отдельного изучения. Известно, что компоненты мембран липосом могут модифицировать фармакокинетические параметры лекарственных субстанций, включенных в липосомальные частицы. Комплекс «липосома — биологически активная субстанция» также может модулировать эффекты последней или приобретать иные механизмы действия на функциональные системы организма [13].

Заключение. Таким образом, липосомальная форма Ксимедона в дозах 50 и 100 мг/кг и Мексидола в дозах 25 и 50 мг/кг не оказывает значимого влияния на терапевтический эффект липосомальной комбинации «доксорубицин/циклофосфамид», следовательно, не снижает и не увеличивает ее противоопухолевую и антиметастатическую эффективность у крыс с карциномой Walker-256. Липосомальная форма Мексидола в обеих исследуемых дозах эффективнее его свободной формы при сочетании с цитостатиками меняет соотношение мелких и крупных легочных метастазов в сторону преобладания первых и исчезновения последних.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература).

1. Lozovska YuV, Andrusishina IM, Lukianova NYu, et al. The influence of lactoferrin on elemental homeostasis and activity of metal-containing enzymes in rats with Walker-256 carcinosarcoma. Experimental Oncology 2019; 41 (1): 20–5.

2. Pobiarzhyn VV, Pashinskaya YeS, Semenov VM, Honcharov AYe. Methodological aspects of setting up oncological models under experimental conditions. Vestnik of Vitebsk State Medical University 2018; 17 (6): 32–45. Russian (Побяржин В. В., Пашинская Е. С., Семенов В. М., Гончаров А. Е. Методологические аспекты постановки онкологических моделей в условиях эксперимента. Вестник ВГМУ 2018; 17 (6): 32–45).

3. Singh K, Bhori M, Kasu YA, et al. Antioxidants as precision weapons in war against cancer chemotherapy induced toxicity — Exploring the armoury of obscurity. Saudi Pharm J 2018; 26 (2): 177–90. DOI: 10.1016/j. jsps.2017.12.013.

4. Watson J. Oxidants, antioxidants and the current incurability of metastatic cancers. Open Biol 2013; 3 (1): 120144. DOI: 10.1098/rsob.120144.

5. Piskounova E, Agathocleous M, Murphy MM, et al. Oxidative stress inhibits distant metastasis by human melanoma cells. Nature 2015; 527 (7577): 186–91. DOI: 10.1038/nature15726.

6. Hawk MA, McCallister C, Schafer ZT. Antioxidant activity during tumor progression: a necessity for the survival of cancer cells? Cancers (Basel) 2016; 8 (10): 92. DOI: 10.3390/cancers8100092.

7. Yun J, Mullarky E, Lu C, et al. Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH. Science 2015; 350 (6266): 1391–6. DOI: 10.1126/science.aaa5004.

8. Bułdak RJ, Pilc-Gumuła K, Bułdak Ł, et al. Effects of ghrelin, leptin and melatonin on the levels of reactive oxygen species, antioxidant enzyme activity and viability of the HCT 116 human colorectal carcinoma cell line. Mol Med Rep 2015; 12 (2): 2275–82. DOI: 10.3892/mmr.2015.3599.

9. Kim J-H, Jeong S-J, Kim B, et al. Melatonin synergistically enhances cisplatin-induced apoptosis via the dephosphorylation of ERK/p90 ribosomal S6 kinase/heat shock protein 27 in SK-OV-3 cells. J Pineal Res 2012; 52 (2): 244–52.

10. Masyagin VA. The effect of hydroxyethyldimethyldihydro pyrimidine and its combination with ethylmethylhydroxypyridine succinate on the hemato- and myelotoxicity of antitumor chemotherapy in experiment: PhD abstract. Moscow, 2017; 25 p. Russian (Масягин В. А. Влияние гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина и его комбинации с этилметилгидроксипиридина сукцинатом на гемато- и миелотоксичность противоопухолевой химиотерапии в эксперименте: автореф. дис. … канд. мед. наук. Москва, 2017; 25 с.).

11. Mut-Salud N, Álvarez PJ, Garrido JM, et al. Antioxidant intake and antitumor therapy: toward nutritional recommendations for optimal results. Oxid Med Cell Longev 2016; (2016): 6719534. DOI: 10.1155/2016/6719534.

12. Khabriev RU. Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moscow: Meditsina, 2005; 832 p. Russian (Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина, 2005; 832 с.).

13. Shvets VI, Lyutik AI. The research applicable to elaboration of new generation of effective medicinal drugs using encapsulation of classic substances into nanocontainers. Fine Chemical Technologies 2014; 9 (3): 11–20. Russian (Швец В. И., Лютик А. И. Исследования в области создания эффективных лекарственных препаратов нового поколения включением классических субстанций в наноконтейнеры. Тонкие химические технологии 2014; 9 (3): 11–20).

УДК 61:378.4+378.016:616–053.2:001.92

КАФЕДРА ФАКУЛЬТЕТСКОЙ ПЕДИАТРИИ САРАТОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА: ИСТОРИЯ СЕМИДЕСЯТИЛЕТНЕГО ПУТИ

В. И. Горемыкин *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры факультетской педиатрии, доктор медицинских наук, профессор;* ***И. В. Королёва*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Университетская клиника № 1 им. С. Р. Миротворцева, заведующая отделением факультетской педиатрии, доцент, кандидат медицинских наук;* ***Е. Е. Просова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры факультетской педиатрии, кандидат медицинских наук;* ***О. В. Сидорович*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры факультетской педиатрии, кандидат медицинских наук;* ***С. Ю. Елизарова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры факультетской педиатрии, кандидат медицинских наук;* ***А. В. Хижняк*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры факультетской педиатрии, кандидат медицинских наук;* ***Н. А. Кузнецова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры факультетской педиатрии;* ***Ю. М. Спиваковский*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, директор клиники факультетской педиатрии, доцент, кандидат медицинских наук.*

DEPARTMENT OF FACULTY PEDIATRICS OF THE SARATOV STATE MEDICAL UNIVERSITY: THE HISTORY OF A SEVENTY-YEAR JOURNEY

V. I. Goremykin *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Professor at Department of Faculty Pediatrics, Professor, DSc;* ***I. V. Koroleva*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, University Clinic № 1 n. a. S. R. Mirotvortsev, Head at Division of Faculty Pediatrics, Associate Professor, PhD;* ***E. E. Prosova*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant at Department of Facultative Pediatrics, PhD;* ***O. V. Sidorovich*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor at Department of Faculty Pediatrics, PhD;* ***S. Yu. Elizarova*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor at Department of Faculty Pediatrics, PhD;* ***A. V. Khizhnyak*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant at Department of Faculty Pediatrics, PhD;* ***N. A. Kuznetsova*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant at Department of Faculty Pediatrics;* ***Yu. M. Spivakovsky*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head at Department of Faculty Pediatrics, Director at Clinic of Faculty Pediatrics, Associate Professor, PhD.*

Дата поступления — 06.09.2021 г. Дата принятия в печать — 24.11.2021 г.

Горемыкин В. И., Королёва И. В., Просова Е. Е., Сидорович О. В., Елизарова С. Ю., Хижняк А. В., Кузнецова Н. А., Спиваковский Ю. М. **Кафедра факультетской педиатрии Саратовского государственного медицинского университета: история семидесятилетнего пути. Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (4): 787–793.**

В статье представлена история кафедры факультетской педиатрии Саратовского медицинского университета имени В. И. Разумовского. Прослежен путь становления научной школы педиатров начиная с периода создания кафедры в 1949 г. и до настоящего времени. Освещены основные научные направления работы кафедры за этот временной отрезок.

Ключевые слова: Саратовский медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, история кафедры.

Goremykin VI, Koroleva IV, Prosova EE, Sidorovich OV, Elizarova SYu, Khizhnyak AV, Kuznetsova NA, Spivakovsky YuM. **Department of Faculty Pediatrics of Saratov State Medical University: the history of a seventy-year journey. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (4): 787–793.**

The article presents the history of the Department of Faculty Pediatrics at the Saratov Medical University named after V. I. Razumovsky. The path of the formation of the scientific school of pediatricians is traced from the period of the department's creation in 1949 to the present time. The main scientific directions of the department's work during this time period are highlighted.

Keywords: Saratov Medical University, Department of Faculty Pediatrics, history of the department.

Императорский Николаевский университет в городе Саратове — последний из классических университетов Российской империи, имеющий право именоваться Императорским, был основан в 1909 г. Единственным факультетом университета длительное время (до 1917 г.) являлся медицинский. Первый преподавательский состав комплектовался преимущественно из лучших представителей профессоров Казанского университета. Первая кафедра педиатрического профиля в Саратовском университете откры-

Ответственный автор — Спиваковский Юрий Марксович
Тел.: +7 (917) 2111030
E-mail: spivakovski65@mail.ru

та в 1912 г., и ее возглавил профессор Иннокентий Никандрович Быстренин, ставший родоначальником Саратовской педиатрической школы [1, 2]. Именно он и его ученики стали лидерами в подготовке педиатров и развитии педиатрической науки в Саратовском университете, а с 1930 г. — в выделившемся в самостоятельную единицу медицинском институте.

В июле 1949 г. кафедра педиатрии была разделена на три самостоятельных кафедры: пропедевтики детских болезней, факультетской и госпитальной педиатрии. Первых студентов кафедра факультетской педиатрии Саратовского медицинского института приняла 1 сентября 1949 г., располагаясь на базе 50-коечного стационара 4-й детской больницы Фрунзенского района г. Саратова.

Организатором и первым руководителем кафедры стала доцент Серафима Борисовна Давидсон (1898–1964), одна из достойнейших учениц первых саратовских профессоров-педиатров И.Н. Быстренина и В.А. Сурата [1, 2].

С.Б. Давидсон принадлежала к группе лучших первых выпускников Саратовского университета, которые были приняты на должность штатных ординаторов педиатрической клиники профессора И.Н. Быстренина. С.Б. Давидсон была поистине неординарной личностью, будучи прекрасным квалифицированным педиатром, по призыву Родины довольно длительное время была военным врачом, а в годы Великой Отечественной войны в звании майора медицинской службы возглавляла челюстно-лицевой эвакогоспиталь, результатом работы которого стала поправка здоровья тысячи бойцов, которые смогли вернуться в строй (рис. 1). Правительство высоко оценило ратный труд Серафимы Борисовны в годы Великой Отечественной войны: она была награждена орденом «Знак Почета», медалями «За доблестный труд», «За Победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» [3, 4]. После демобилизации в ноябре 1945 г. С.Б. Давидсон смогла вернуться к работе в педиатрической службе. В период ее руководства кафедрой проводились широкомасштабные исследования, касающиеся вопросов гармоничного развития здорового ребенка, его физического и нервно-психического воспитания. Разработанный ею метод профилактики рахита широко использовался в практическом здравоохранении страны. На основании собранного клинического материала С.Б. Давидсон была подготовлена докторская диссертация «Развитие и состояние здоровья детей первого года жизни по данным непрерывного наблюдения», которая не была защищена в связи с тяжелой болезнью и смертью автора. Вместе с тем следует отметить, что собранный материал, обобщенный в виде таблиц, на протяжении многих лет использовался педиатрами всей страны в качестве настольного справочного материала (рис. 2).

Серьезное внимание было уделено подбору педагогического состава кафедры. Так, в первом составе ассистентов кафедры были опытные педагоги М.С. Воронова (в будущем профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии), Р.Д. Вайнер, Р.Л. Клейнгольд, в 1950 г. к ним присоединилась Л.Е. Лагутина, в будущем — заведующая кафедрой. Связь с практическим здравоохранением прослеживалась в привлечении к педагогической деятельности опытного педиатра и главного врача клинической базы кафедры (4-й детской городской больницы) Н.А. Лебедевой. Широта научных интересов сотрудников кафедры прослеживается в темах кандидатских диссертаций, защищаемых в этот период. Например, диссертации Р.Л. Клейнгольд «Опыт применения озокерита как лечебного фактора при дизентерии у детей» (1955), Л.Е. Лагутиной «Клинико-нейрогистологические данные к вопросу о состоянии желудочно-кишечного тракта при пневмониях у детей раннего возраста» (1956).

В 1959 г., с окончанием строительства детского корпуса клинического городка медицинского института, кафедра получила самостоятельную клиническую базу — клинику факультетской педиатрии (55 коек) в составе многопрофильного стационара.

После трагического ухода из жизни С.Б. Давидсон кафедру факультетской педиатрии возглавила Людмила Евгеньевна Лагутина (рис. 3), которая руководила работой кафедрального коллектива с 1964 по 1993 г. [4].

Рис. 1. Первая заведующая кафедрой доцент С.Б. Давидсон:
А — С.Б. Давидсон (фото с сайта «Память народа» [https://pamyat-naroda.ru/heroes/sm-person_guk1067471603/?static _hash=8314f3a1e74706 dcafb8ba8cd9211f53v1]);
Б — начальник эвакогоспиталя №3287 майор С.Б. Давидсон провожает бойцов после излечения на фронт (фото из музейного архива ЭГ №3287)

Рис. 2. Доцент С. Б. Давидсон (2-я слева) осматривает ребенка в клинике факультетской педиатрии (фото из газеты «Известия медицинского университета». 2006. № 9 [74])

За это время формируется структура программы обучения по факультетской педиатрии, расширяется объем преподавания и штат сотрудников кафедры. Расширяется круг научных интересов сотрудников кафедры, проблематика которых концентрируется преимущественно на актуальных проблемах детской нефрологии.

В начале 1960-х гг. Л. Е. Лагутина и ее ученики стали одними из пионеров, активно изучающих клинические аспекты педиатрических заболеваний с точки зрения уточнения иммунопатологических аспектов формирования патологического процесса, внедряя при этом современные для тех лет методы специфической лабораторной диагностики.

Рис. 3. Заведующая кафедрой факультетской педиатрии в 1964–1993 г. доктор медицинских наук, профессор Людмила Евгеньевна Лагутина (фото из архива кафедры)

На кафедре факультетской педиатрии создается новое научное направление в педиатрии — детская нефрология. Под руководством профессора Л. Е. Лагутиной изучается роль средовых и генетических факторов в распространении почечных заболеваний у детей г. Саратова и области; вырабатываются объективные методы диагностики пиелонефрита; исследуются функциональное состояние генома иммунокомпетентных клеток, изучаются параметры функционального состояния почек в процессе лечения, проводятся клинико-патоморфологические исследования при пиелонефрите у недоношенных детей.

Развитие перечисленных научных направлений стали основой докторской диссертации Л. Е. Лагутиной на тему «О происхождении и патогенетической роли аллергизации при диффузном гломерулонефрите у детей (клинико-экспериментальное исследование)».

Результаты научных исследований сотрудников кафедры представляются на всероссийских и всесоюзных конференциях педиатров, нефрологов, патофизиологов. За эти годы резко возросла публикационная активность сотрудников кафедры, их работы выпускаются преимущественно в центральной печати. Под руководством профессора Л. Е. Лагутиной были подготовлены и защищены 15 кандидатских и две докторские диссертации.

Кафедра становится центром нефрологической службы Саратовской области и достигает высокого рейтинга в педиатрической службе страны.

С 1964 г. клиника факультетской педиатрии стала специализироваться на лечении больных с заболеваниями органов системы мочевыделения. К 1968 г. под руководством профессора Л. Е. Лагутиной создана стройная и эффективно функционирующая специализированная система поэтапной нефрологической помощи детям: городской нефрологический кабинет,

сеть поликлинических специалистов-нефрологов, соответственно оснащенное нефрологическое отделение, которое являлось консультативно-методическим центром по оказанию нефрологической помощи детям Саратовского региона, а также детям из других регионов страны [5, 6].

Профессор Л.Е. Лагутина в этот период являлась членом центральной проблемной комиссии при Главном управлении учебными заведениями Министерства здравоохранения СССР, членом правления Всесоюзного общества детских врачей и председателем научного общества педиатров Саратовской области, членом проблемной комиссии СССР и РСФСР по детской нефрологии.

Как итог многогранной деятельности коллектива кафедры факультетской педиатрии по оптимизации педагогического процесса работа сотрудников была отмечена и получила положительную оценку на Всесоюзном совещании ректоров медицинских вузов (1973), Съезде педиатров (1974). Отдельно о положительном опыте работы кафедры факультетской педиатрии Саратовского мединститута было упомянуто в программном докладе заместителя министра здравоохранения члена-корреспондента Академии медицинских наук СССР Н.С. Кисляк на V Всероссийском съезде врачей (1977). Кафедра была отмечена Почетной грамотой Министерства здравоохранения РСФСР, а в 1987 г. цикл работ коллектива кафедры факультетской педиатрии по профилактике управляемых факторов развития пиелонефрита у детей был представлен на Выставке достижений народного хозяйства СССР [6].

С 1993 по 2020 г. кафедру возглавлял доктор медицинских наук, профессор Владимир Ильич Горемыкин — воспитанник кафедры со студенческих лет, прошедший все стадии научного и педагогического роста: бывший активный кружковец кафедры, медбрат клиники, аспирант, затем ассистент, доцент той же кафедры (рис. 4).

Рис. 4. Заведующий кафедрой факультетской педиатрии с 1993 по 2020 г. доктор медицинских наук, профессор Владимир Ильич Горемыкин (фотоархив кафедры факультетской педиатрии)

Под руководством В.И. Горемыкина расширился спектр деятельности кафедры, в учебный план был введен курс медицинской генетики. Было также продолжено обучение студентов IV и V курсов по программе цикла факультетской педиатрии.

Сохраняя традиционное научное направление кафедры — изучение вопросов детской нефрологии, под руководством профессора В.И. Горемыкина начато развитие нового научного направления в отечественной педиатрии — изучение вопросов психофизиологии детей в норме и патологии [7].

На базе кафедры факультетской педиатрии открывается первая в Поволжье лаборатория детской психофизиологии и вегетологии, что позволило наладить проведение квалифицированного обследования и лечения детей с различными отклонениями психологического и вегетативного статусов [4, 8].

Полученные результаты комплексных научных работ нашли отражение в докторской диссертации В.И. Горемыкина «Бронхиальная астма, патология билиарного тракта у детей: динамика формирования заболеваний, особенности психофизиологических и вегетативных нарушений, роль наследственности, анте- и перинатальной патологии» [9]. Продолжением научных исследований явилась диссертация на соискание степени доктора наук А.А. Протопопова «Хронические соматические заболевания у детей: психосоматические аспекты диагностики и коррекции», посвященная разработке комплекса научно обоснованных мероприятий, направленных на совершенствование диагностики и лечения психосоматических нарушений детского возраста.

В этот период налаживаются тесные творческие контакты с рядом кафедр и подразделений как Саратовского ГМУ, так и других вузов областного центра. Достижения кафедральных сотрудников высоко отмечаются государством и международным врачебным сообществом. Так, в 1986 г. профессор В.И. Горемыкин был награжден орденом «Знак Почета», а профессор А.А. Протопопов (2007) — медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени. В 2001 г. награды «Золотая медаль Всемирной академии медицины Альберта Швейцера» за вклад в развитие высшего медицинского образования был удостоен В.И. Горемыкин. В 2013 г. ему присвоено звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

В этот период, наряду с ежедневной рутинной клинической и педагогической работой, коллективом кафедры был создан уникальный мультимедийный учебник-справочник для студентов и врачей «Медицинская генетика». Сотрудники кафедры непрерывно совершенствовали педагогический процесс. Под руководством профессора В.И. Горемыкина разработан целый ряд методических руководств и учебных пособий для преподавателей и студентов [7, 8].

Клиника и кафедра факультетской педиатрии продолжают оставаться методическим центром детской нефрологии в городе. Проводятся семинары для врачей города, циклы усовершенствования по нефрологии с педиатрами области, выпускаются информационные письма для врачей первичного звена. Доценты и ассистенты кафедры постоянно осуществляют консультации нефрологических больных в стационарах города и области.

Рис. 5. Коллектив кафедры факультетской педиатрии, 2006 г. (фотоархив кафедры факультетской педиатрии)

В этот период сотрудники кафедры продолжают активную научную и поисковую деятельность, результатом которой становится целый ряд диссертационных работ, рационализаторских предложений и патентов. Так, разрабатываются авторские методики в лечении энуреза (доцент О.В. Нестеренко, 2004), предлагаются и внедряются новые количественные методики диагностики дисплазии соединительной ткани у детей (доцент О.В. Сидорович), методика для электрической стимуляции мочеточников и способ диагностики наполненности мочевого пузыря (ассистент Е.Е. Просова, 2014; 2016), которые защищаются патентами на авторские права. В этот период под руководством профессора В.И. Горемыкина представлены к защите целый ряд диссертаций сотрудников кафедры и врачей клиники на соискание степени кандидата медицинских наук. Вот только некоторые из них: М.А. Машнаускене «Особенности психофизиологических и вегетативных показателей у детей с заболеваниями желчевыводящих путей и их роль в прогнозировании развития данной патологии» (1998), И.Д. Черняк «Бронхиальная астма у детей: семейные психовегетативные нарушения, их диагностика и пути коррекции» (2003), О.В. Нестеренко «Диагностика и лечение уродинамических и психовегетативных нарушений у детей с первичным ночным энурезом в условиях общепедиатрического стационара» (2004), Л.Н. Волкова «Формирование психовегетативных нарушений в пубертатном возрасте у детей, прогнозирование течения и способы коррекции» (2005), А.В. Хижняк «Экзогенные и эндогенные факторы в формировании адаптационных нарушений у детей с задержкой роста» (2007), О.В. Сидорович «Развитие, особенности течения заболеваний, ассоциированных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, у детей пубертатного возраста» (2011), Е.Е. Просова «Хронический пиелонефрит у детей: комплексная профилактика обострений с учетом состояния уродинамики верхних мочевых путей» (2019) (рис. 5).

За весь период работы результатом деятельности коллектива кафедры факультетской педиатрии стала защита трех докторских и 25 кандидатских диссертаций. Сотрудники кафедры были в числе авторов и соавторов ряда монографий, руководств для врачей, учебников и учебных пособий, среди которых: «Медицинская генетика» (1997), «Клиническая гастроэнтерология» (1998), «Клиническая пульмонология» (1999), «Физиотерапия» (1999), «Неотложная помощь при детских заболеваниях» (1999), «Болезни подростков» (руководство для врачей в двух томах, 2006), «Психосоциальные аспекты педиатрии», «Подростковая нефрология» (2006) и др.

Публикационная активность кафедрального коллектива выражается в нескольких сотнях научных работ, вышедших преимущественно в центральной печати, большом числе докладов на всероссийских съездах, конференциях, симпозиумах.

Кадровый потенциал — главное достижение совместной кафедральной работы. Подготовка студентов, клинических ординаторов, интернов, молодых научных кадров в рамках аспирантуры всегда была и остается основной педагогической задачей кафедры. Хочется подчеркнуть, что на разных этапах работы нашего структурного подразделения вуза и на разных должностях на нем учились и работали множество людей, впоследствии возглавивших иные кафедральные коллективы и создавших свои научные и практические педиатрические школы в Саратовском ГМУ. Среди них: профессор М.А. Воронова-Шабанова — заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, доцент В.В. Гузеев — заведующий кафедрой педиатрии факультета усовершенствования врачей, Н.В. Болотова — заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии, И.А. Утц — заведующая

Рис. 6. Коллектив кафедры факультетской педиатрии, 2021 г. (фотоархив кафедры факультетской педиатрии)

кафедрой педиатрии лечебного факультета, а также большое число ассистентов и доцентов других педиатрических кафедр, получившие путевку в жизнь на кафедре факультетской педиатрии.

В 2021 г. в структуре клинических баз Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского произошли серьезные изменения. Так, идя в ногу со временем, были организованы и структурно оформлены университетские клиники, одной из которых стала клиника факультетской педиатрии. С февраля 2021 г. кафедру и клинику факультетской педиатрии возглавил доцент, кандидат медицинских наук Ю.М. Спиваковский. Структурно в состав клиники входят отделения педиатрического стационара, центр детской нефрологии и урологии, койки гастроэнтерологического, ревматологического, эндокринологического и общепедиатрического профилей. Общая коечная база клиники составила до 160 стационарных коек. В связи с этим перед кафедрой и клиникой встают новые задачи и новые вызовы. Сотрудники кафедры четко осознавая высокие цели, стоящие перед ними, готовы к реализации самых сложных задач.

В настоящее время на кафедре работают: заведующий кафедрой доцент Юрий Марксович Спиваковский; профессор, доктор медицинских наук Владимир Ильич Горемыкин; доценты, кандидаты медицинских наук: Светлана Юрьевна Елизарова, Оксана Витальевна Сидорович; ассистенты, кандидаты медицинских наук: Анна Валентиновна Хижняк, Елена Евгеньевна Просова; ассистент Наталья Андреевна Кузнецова (рис. 6). Весь кафедральный коллектив готов не только сохранить, но и преумножить достижения своих предшественников.

Конфликт интересов отсутствует.

References (Литература)

1. Zavyialov AI, Andriyanova EA, Suvorov VV. The development of pediatrics in the Saratov region: a retrospective analysis. Bulletin of Medical Internet Conferences 2017; 7 (3): 642–5. Russian (Завьялов А.И., Андриянова Е.А., Суворов В.В. Развитие педиатрии в Саратовской области: ретроспективный анализ. Бюллетень медицинских Интернет-конференций 2017; 7 (3): 642–5).

2. Nushtaev IA. Innokenty Nikandrovich Bystrenin (on the 90th anniversary of the Department of Children's Diseases of Saratov Medical University). Pediatrics 2003; 82 (4): 89–90. Russian (Нуштаев И.А. Иннокентий Никандрович Быстренин (к 90-летию кафедры детских болезней Саратовского медицинского университета). Педиатрия 2003; 82 (4): 89–90).

3. Popkov VM, Stepanov SA, Nikolenko VN. Contribution of clinics and departments of Saratov State Medical Institute to professional training, medical aid to wounded and patients during the Great Patriotic War (1941-1945). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2010; 6 (2): 231–5. Russian (Попков В.М., Степанов С.А., Николенко В.Н. Вклад клиник и кафедр Саратовского государственного медицинского института в подготовку кадров, медицинской помощи раненым и больным в период Великой Отечественной войны 1941–1945 гг. Саратовский научно-медицинский журнал 2010; 6 (2): 231–5).

4. Glybochko PV, ed. Professors and Department Chairs of Saratov State Medical University (1909-2009). Saratov: SSMU Publishing house, 2008; 420 p. Russian (Профессора и заведующие кафедрами Саратовского государственного медицинского университета (1909-2009)/под. ред. П.В. Глыбочко. Саратов: Изд-во Сарат. гос. мед. ун-та, 2008; 420 с.).

5. Lyudmila Evgenievna Lagutina. Bulletin of the Medical University 2007; 8–9 (84-85): 3. Russian (Людмила Евгеньевна Лагутина. Известия медицинского университета 2007; 8–9 (84-85): 3).

6. Department of Faculty Pediatrics. Medical personnel 1978; 4 (1063): 2. Russian (Кафедра факультетской педиатрии. Медицинские кадры 1978; 4 (1063): 2).

7. Svistunov AA, Goremykin VI, Protopopov AA, et al. Introduction of Educational and methodic complex into pedagogical process at pediatric department. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2009; 5 (3): 447–9. Russian (Свистунов А.А., Горемыкин В.И., Протопопов А.А. и др. Учебно-методический комплекс в педагогической деятельности кафедры педиатрического профиля. Саратовский научно-медицинский журнал 2009; 5 (3): 447–9).

8. Kirichuk VF, Gorchakov LG, eds. Saratov Order of the Red Banner of Labor State Medical Institute: On the occasion

of the 80th anniversary of higher medical education in Saratov. Saratov: Poligrafist, 1989; 190 p. Russian (Саратовский ордена Трудового Красного знамени государственный медицинский институт: К 80-летию высшего медицинского образования в Саратове/под ред. В.Ф. Киричука, Л.Г. Горчакова. Саратов: Полиграфист, 1989; 190 с.).

9. Goremykin VI. Bronchial asthma, pathology of the biliary tract in children: dynamics of the formation of diseases, features of psychophysiological and autonomic disorders, the role of heredity, ante- and perinatal pathology. DSc abstract. St. Petersburg, 1999; 48 p. Russian (Горемыкин В.И. Бронхиальная астма, патология билиарного тракта у детей: динамика формирования заболеваний, особенности психофизиологических и вегетативных нарушений, роль наследственности, анте- и перинатальной патологии: автореф. дис…. д-ра мед. наук. СПб., 1999; 48 с.).

УДК 616.001–617.3 (470.44–21 Саратов):929Георгиева С.А.(045)

ПРОФЕССОР С.А. ГЕОРГИЕВА — ОСНОВАТЕЛЬ САРАТОВСКОЙ ШКОЛЫ ГЕМОСТАЗИОЛОГОВ

Д.М. Пучиньян *— НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, главный научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, профессор, доктор медицинских наук;* ***С.Е. Гришин*** *— НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, специалист отдела интеллектуальной собственности и трансфера технологий; СГТУ им. Гагарина Ю.А., профессор кафедры истории и культурологии, доктор политических наук;* ***В.Ю. Ульянов*** *— НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заместитель директора по научной и инновационной деятельности, доцент, доктор медицинских наук;* ***В.Ф. Киричук*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, почетный заведующий кафедрой нормальной физиологии, профессор, доктор медицинских наук, заслуженный деятель науки РФ;* ***Г.В. Коршунов*** *— независимый исследователь, профессор, доктор медицинских наук.*

PROFESSOR SUSANNA A. GEORGIEVA — THE FOUNDER OF SARATOV SCHOOL OF HAEMOSTASIOLOGISTS

D.M. Puchinyan *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Chief Researcher at the Department of Fundamental, Clinical and Experimental Research, Professor, DSc;* ***S.E. Grishin*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Expert at the Department of Intellectual Property and Technology Transfer; Yuri Gagarin State Technical University of Saratov, Professor of the History and Cultural Studies Department, 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;* ***V.F. Kirichuk*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Honored Head at the Department of Normal Physiology, Professor, DSc, Honored Scientist of the Russian Federation;* ***G.V. Korshunov*** *— Independent Researcher, Professor, DSc.*

Дата поступления — 09.11.2021 г. Дата принятия в печать — 24.11.2021 г.

Пучиньян Д.М., Гришин С.Е., Ульянов В.Ю., Киричук В.Ф., Коршунов Г.В. **Профессор С.А. Георгиева — основатель саратовской школы гемостазиологов. Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (4): 793–799.**

В статье представлен творческий и жизненный путь крупного ученого-физиолога, педагога-методиста и организатора российской медицинской науки — Сусанны Артемьевны Георгиевой, возглавлявшей кафедру нормальной физиологии человека в Саратовском медицинском институте с 1959 по 1982 г. При ее активной научной позиции Саратов наряду с Москвой, Ленинградом, Казанью, Читой, Барнаулом, Свердловском (ныне Екатеринбург), Львовом, Минском, Фрунзе стал одним из центров изучения системы свертывания крови в СССР. Авторитет Сусанны Артемьевны среди ученых-коагулологов страны явился поводом для проведения Всесоюзной и крупных региональных научных конференций в Саратове. Она — организатор саратовской школы гемостазиологии. Школой профессора С.А. Георгиевой внесен вклад в разработку следующих научных направлений: нервно-гуморальной регуляции систем гемокоагуляции и фибринолиза, воздействия фармакологических препаратов на коагуляционные и литические свойства крови, клинической гемостазиологии. Из ее школы вышло 10 докторов и 30 кандидатов наук.

Ключевые слова: С.А. Георгиева, система гемостаза, Саратовский медицинский институт, Саратовский ВОСХИТО, Саратовский НИИТО.

Puchinyan DM, Grishin SE, Ulyanov VYu, Kirichuk VF, Korshunov GV. **Professor Susanna A. Georgieva — the founder of Saratov school of haemostasiologists. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (4): 793–799.**

The study follows the career of the prominent physiologist, educationist, and health care manager Susanna A. Georgieva, who headed the Hominal Physiology Department in Saratov Medical Institute in 1959–1982. Her active scientific efforts ensured Saratov turning into one of the USSR centers of blood clotting system researching along with Moscow, Leningrad, Kazan, Chita, Barnaul, Sverdlovsk (now Yekaterinburg), Lvov, Minsk, Frounze. Susanna A. Georgieva was a respected coagulology scientist; her achievements made her the leader of the Soviet coagulologists and brought them to Saratov to participate in the All-Russian and other large conferences. She was the founder of Saratov school of hemostasis scientists. Professor S.A. Georgieva's school made its contribution into elaboration of the following research areas: neurohumoral regulation of clotting and fibrinolysis systems, the exposure of medications to coagulatory and lytic properties of blood, clinical hemostasiology. 10 Doctors of Medical Sciences and 30 Candidates of Medical Sciences were S.A. Georgieva's school disciples.

Keywords: S.A. Georgieva, hemostasis system, Saratov Medical Institute, Saratov Institute of Reconstructive Surgery, Traumatology and Orthopedics, Saratov Scientific Institute of Traumatology and Orthopedics.

Сусанна Артемьевна Георгиева (рис. 1) родилась 24 ноября 1911 г. в Краснодаре в армяно-русской семье. Отец рано ушел из жизни от чахотки, когда девочке было всего два года. На руках молодой вдовы Таисии Васильевны остались трое детей — Сусанна и братья-близнецы Борис и Глеб. Тяжелое материальное положение семьи омрачилось смертью мальчиков в младенчестве от голода. С трудом кубанская казачка с гимназическим образованием нашла в тяжелые военные годы работу машинистки. Судьба занесла Таисию Васильевну в Крым, где она вместе с матерью и дочерью оказались свидетелями становления советской власти и пережили в 1927 г. сильное землетрясение. Здесь Таисия Васильевна познакомилась с чешским коммунистом Кладни, финансовым работником, попавшим в Россию в годы Первой мировой войны, и вышла за него замуж. Вскоре Кладни перевели на работу в Иваново в областной финотдел, и семья переехала на новое место жительства.

В 1930 г. Сусанна Георгиева окончила школу в Иванове и поступила на лечебный факультет Ивановского медицинского института. В этом же году отчима направили в командировку в Саратов. Попав на территорию Саратовского университета, он был восхищен университетским городком — творением великого Мюфке — и пришел к решению, что его дочь должна учиться в Саратове. Он добился перевода на работу в Саратовский областной финотдел, а Сусанна Артемьевна, проучившись один семестр в Иваново, в 1931 г. в связи с переводом отчима на работу в Саратов стала студенткой Саратовского медицинского института, лечебный факультет которого окончила с отличием в 1935 г., получив специальность врача-терапевта [1]. В студенческие годы она занималась в научном кружке при кафедре госпитальной терапии, была очарована эрудицией и человечностью заведующей кафедрой профессора Антонины Ивановны Луковой. В планах С. А. Георгиевой было поступление в аспирантуру при кафедре госпитальной терапии, но А. И. Лукову перевели на заведование кафедрой инфекционных болезней. Прекрасные отношения с Антониной Ивановной продолжались и в дальнейшем, с ней Сусанна Артемьевна поддерживала связь и при необходимости обращалась за советами. Добрую память о своем кумире сохранила на всю жизнь. Стремление С. А. Георгиевой заниматься наукой было поддержано руководством вуза, но из-за отсутствия квоты в аспирантуру по терапии ей было предложено подать заявление на поступление в аспирантуру по физиологии.

С. А. Георгиева была зачислена в аспирантуру при кафедре нормальной физиологии, которую возглавлял профессор Евгений Сергеевич Иваницкий-Василенко, выпускник Варшавского университета, прекрасно владевший, помимо русского, английским, немецким, польским, украинским языками. Он был одним из пионеров России изучения гемостатической функции крови. Однако, видимо, учитывая склонность аспирантки к терапии, он предложил тему, актуальность которой была связана с выяснением нервной регуляции внутрисекреторной функции поджелудочной железы. После успешного завершения обучения в аспирантуре в 1938 г. С. А. Георгиева была принята на работу ассистентом кафедры нормальной физиологии [2].

Ответственный автор — Гришин Сергей Евгеньевич
Тел.: +7 (927) 1222498
E-mail: sarniito504@gmail.com

Рис. 1. Сусанна Артемьевна Георгиева (1976).
Источник: личный архив профессора Д. М. Пучиньяна

Защита кандидатской диссертации на тему «О рефлекторных влияниях на внутрисекреторную функцию поджелудочной железы» состоялась 11 июля 1940 г. В разнообразной постановке экспериментов было показано, что раздражение как рецепторов различных рефлексогенных зон организма, так и блуждающих нервов приводит к снижению концентрации сахара в периферической крови. В опытах на депанкреатизированных животных было установлено, что уменьшение уровня сахара крови при воздействии на рецепторы различных областей происходит за счет стимуляции внутрисекреторной функции поджелудочной железы.

Последний год обучения в аспирантуре и последующие годы написания и оформления диссертации потребовали от С. А. Георгиевой аккумуляции всех личностных качеств. Она смогла в экстремальных условиях сконцентрировать волю к победе. Дело в том, что в 1937 г. семью постиг удар — одновременно арестовали отчима и мужа — Константина Львова. Таисия Васильевна и Сусанна Артемьевна стали родственниками «врагов народа», объектами отчуждения окружающих, изгоями общества. В этой ситуации сохранить человечность, порядочность, целеустремленность и работоспособность — удел сильных натур. Эти ее качества характера проявлялись на протяжении всей жизни.

23 июня 1941 г. С. А. Георгиева обратилась в военкомат, чтобы в качестве добровольца отправиться на фронт, и была мобилизована в ряды Советской армии. В это время в Саратове началось активное формирование санитарных поездов, которые направлялись в прифронтовую зону. Накануне было получено сообщение о том, что один из эшелонов

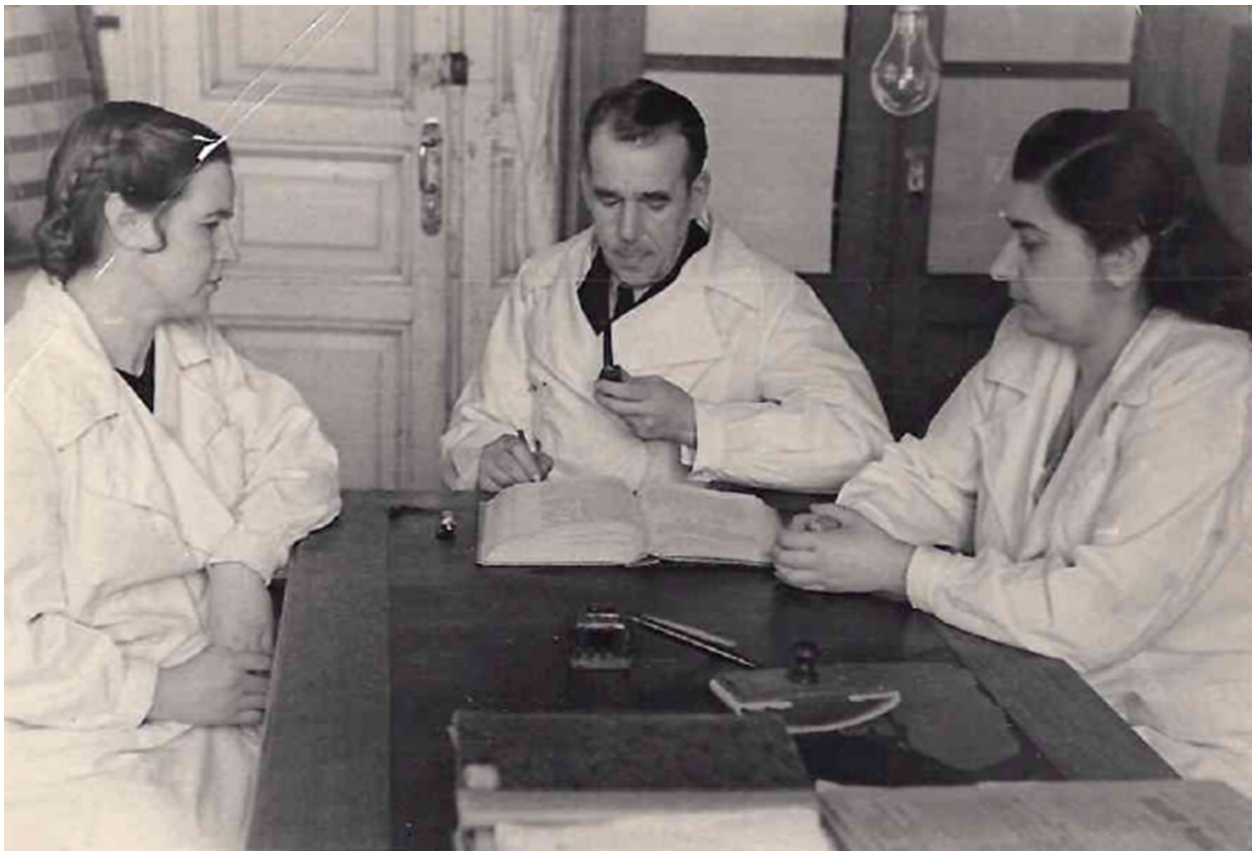


Рис. 2. Профессор Е. С. Иваницкий-Василенко с учениками. Справа — канд. мед. наук, ассистент С. А. Георгиева. Источник: личный архив профессора Д. М. Пучиньяна

с саратовскими медиками разбомбила вражеская авиация по пути следования состава. Можно сказать, что Сусанне Артемьевне повезло, ведь она рвалась попасть именно в эту команду, в которой было много сотрудников медицинского института. Судьба распорядилась иначе. Ее направили служить в эвакогоспиталь № 1304, расквартированный в Саратове, начальником физиотерапевтической службы, но вскоре назначили начмедом. Здесь она прослужила с 24 июня 1941 г. по 9 апреля 1944 г. Выполняя функции начмеда, Сусанна Артемьевна активно принимала участие в качестве ассистента в операциях, проводимых опытным челюстно-лицевым хирургом профессором Петром Николаевичем Карташовым. Полученные результаты применения методов пластической хирургии в 1942 г. были представлены в докладе «О получении косметического рубца при заживлении ран на лице», сделанном на второй Саратовской областной конференции врачей эвакогоспиталей [3]. Затем она возглавляла медицинскую службу эвакогоспиталей № 2982 (с 11 апреля 1944 г. по 22 сентября 1944 г.) и № 5128 (с 29 сентября 1944 г. по 17 сентября 1945 г.) [2]. Эвакогоспитали, в которых проходила служба С. А. Георгиевой, в основном специализировались на ранениях в голову и шею. Молодой ученый обратила внимание на изменения в функциях центральной нервной системы при поражениях головного мозга. Именно в это время у нее зародилось желание заняться изучением корковых и подкорковых нарушений при проникающих ранениях черепа.

За работу в эвакогоспиталях С. А. Георгиева награждена грамотой Наркомздрава СССР (1945) и медалями «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945» и «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945» (1946) [2].

17 сентября 1945 г. С. А. Георгиева была демобилизована и вернулась на работу в должности ассистента кафедры нормальной физиологии Саратовского медицинского института (рис. 2) и одновременно по совместительству до марта 1946 г. работала начальником медицинской части эвакогоспиталя № 5129.

Организация в Саратове НИИ восстановительной хирургии, травматологии и ортопедии (ВОСХИТО) потребовала привлечения к работе опытных специалистов — хирургов и ученых. Назначенный директором института академик АМН СССР С. Р. Миротворцев, зная лично С. А. Георгиеву по работе в эвакогоспиталях и положительно оценивая ее организаторские и творческие способности, предложил Сусанне Артемьевне возглавить заведование лабораторией клинической физиологии. Появилась реальная возможность реализовать свои творческие планы, которые возникли в период службы в эвакогоспиталях и были связаны с изучением функций головного мозга у раненых в голову. Эта тематика была ею тщательно продумана и близка. И хотя на кафедре ей предлагали заняться научной темой, связанной со свертыванием крови, она сопротивлялась этому, так как примитивность и ограниченность проводимых методов исследования (определение времени свертывания крови по Ли — Уайту и протромбинового времени по Квику) не удовлетворяли ее как ученого. С марта 1946 г. С. А. Георгиева стала совмещать работу заведующей лабораторией в ВОСХИТО с преподаванием на кафедре нормальной физиологии Саратовского медицинского института.

Рис. 3. Доклад заведующей физиологической лабораторией СарНИИТО С. А. Георгиевой (1949).
Источник: [4]

Приступив к работе в ВОСХИТО, Сусанна Артемьевна первым делом занялась организацией лаборатории. Штат лаборатории был ограничен двумя ставками — заведующим и лаборантом. Для объективного обследования нервной системы больных с последствиями проникающих ранений черепа были налажены методика определения характера сосудистых реакций на холод и тепло, плетизмография, диагностика электровозбудимости нервно-мышечного аппарата с определением порогов раздражения нерва и мышцы, определение активности холинэстеразы в сыворотке крови и ликворе, для оценки когнитивных способностей обследуемых подобраны опросники, характеризующие взаимоотношение и активность процессов возбуждения и торможения в коре больших полушарий головного мозга. О характере и локализации поражений корковых и подкорковых структур головного мозга судили по результатам клинической диагностики нарушений их функций (рис. 3). Научные планы С. А. Георгиевой были поддержаны заместителем директора по науке ВОСХИТО профессором З. В. Базилевской, которая нацелила молодого ученого на выполнение докторской диссертации. В воспоминаниях Сусанна Артемьевна высоко оценивала организаторские, профессиональные и человеческие качества Зои Васильевны, которая оказывала всестороннюю помощь сотрудникам института в их творческой деятельности. С З. В. Базилевской Сусанна Артемьевна поддерживала связь и в иркутский период жизни своей наставницы и друга.

За время работы в НИИ травматологии и ортопедии под ее руководством были выполнены кандидатские диссертации В. И. Плотнягиной и А. И. Пряхиной.

23 октября 1954 г. С. А. Георгиева была утверждена в звании и должности доцента кафедры нормальной физиологии.

В 1958 г. во время отпуска директора института Я. Н. Родина его обязанности выполнял главный врач И. Л. Цыпкин. Используя момент полноты полномочий руководителя, он предложил Сусанне Артемьевне уволиться, так как его не удовлетворяет тот факт, что она работает по совместительству на кафедре нормальной физиологии. Причина данного предложения была связана с обещанием этой должности появившемуся претенденту. Просьба дать ей возможность закончить диссертацию и подать работу в специализированный совет от института, в котором она выполняла эту научную работу, была не принята во внимание. Сусанна Артемьевна была гордым человеком, поэтому в июне 1958 г. уволилась из Саратовского НИИ травматологии и ортопедии (СарНИИТО). По возвращению из отпуска Я. Н. Родин негативно отнесся к решению И. Л. Цыпкина, но, как говорится, «Рубикон был уже перейден».

Результаты исследований, выполненных в СарНИИТО, были обобщены С. А. Георгиевой в докторской диссертации «Нарушения некоторых корковых и подкорковых функций у больных с последствиями проникающих черепно-мозговых повреждений», апробация диссертации прошла в Институте физиологии им. И. П. Павлова в Ленинграде и получила высокую оценку ученого совета. В 1961 г. С. А. Георгиева успешно защитила основной научный труд своей жизни в Куйбышевском медицинском институте [5].

Изучение различных сторон нервной деятельности посредством комплексного физиологического, биохимического и клинического исследования некоторых корковых и подкорковых функций позволило С. А. Георгиевой составить достаточно полное представление о степени нарушения функционального состояния высших отделов центральной нервной системы при поражениях головного мозга. Результаты

исследования и до настоящего времени не утратили теоретического значения и практической ценности.

В 1959 г. по состоянию здоровья профессор Е.С. Иваницкий-Василенко ушел на пенсию, и с 1 сентября этого года С.А. Георгиева приступила к исполнению обязанности заведующего кафедрой нормальной физиологии. В 1961 г. Сусанна Артемьевна была утверждена в должности заведующей кафедрой нормальной физиологии как избранная по конкурсу. 27 декабря 1962 г. ей была присуждена ученая степень доктора медицинских наук. В 1963 г. ее утвердили в ученом звании профессора [1].

Разбирая бумаги Е.С. Иваницкого-Василенко, она наткнулась на черновики доносов в НКВД на отчима и мужа. Это был удар, так как Е.С. Иваницкий-Василенко был вхож в семью Сусанны Артемьевны. Незадолго до этого Евгений Сергеевич просил у нее прощения, но она не понимала причины такого поведения, посчитав это проявлением старческой деменции. Теперь все встало на свои места. Не увенчавшиеся попытки учителя склонить ее к адюльтеру были реализованы в доносах с целью убрать близких ей мужчин из жизни. Об этом она никому не говорила и только незадолго до своего ухода из жизни поделилась этой историей с одним из своих учеников.

Когда Сусанна Артемьевна возглавила кафедру нормальной физиологии, перед ней встал вопрос о выборе будущего научного направления. Работа над докторской диссертацией полностью захватила ее проблемами функций головного мозга, к изучению же гемостатических свойств крови «не лежало сердце» из-за примитивизма методов исследования. И все-таки эта дилемма была решена в пользу гемостаза по той причине, что коллектив кафедры имел наработанный опыт и научный авторитет по гемокоагуляционному направлению. Она «наступила на горло собственной песне».

Коллектив, руководимый профессором С.А. Георгиевой, работал по трем научным направлениям, связанным с изучением гемостатической функции организма: 1) вопросы эндокринной и нервной регуляций системы свертывания крови, фибринолиза в условиях нормы и патологии; 2) влияние фармакологических средств на коагуляционные и литические свойства крови; 3) клиническая гемостазиология. Особое внимание уделялось выяснению роли сосудистой стенки в гемокоагуляционных сдвигах. Результаты исследований сотрудников кафедры постоянно докладывались на научных форумах различного формата и, как правило, получали высокую оценку.

В 60-х гг. XX в. С.А. Георгиева предложила организовать на кафедре «Клуб любителей коагулограммы». Эмблема клуба в виде первых букв его названия «КЛК» в обрамлении размещалась на видном месте в кабинете заведующей кафедры. Кафедральные острословы быстро предложили свой вариант расшифровки аббревиатуры — «клуб любителей коньяка». Задача клуба состояла в объединении интеллектуального потенциала каждого сотрудника кафедры для решения возникающих вопросов в непринужденной обстановке за чашкой чая. В творческой обстановке решались методологические и методические подходы к изучению того или иного механизма.

Для освоения новых методик сотрудников направляли в академические научные учреждения и ведущие центры страны. Так, освоение методов электростимуляции нервных проводников проходило в Институте физиологии АН СССР в Москве у академика П.К. Анохина, метода перфузии сосуда — в Казани у профессора Д.М. Зубаирова. С ее подачи проведение вновь организованного доцентского курса преподавания медицинской биофизики и кибернетики было поручено ассистенту кафедры кандидату медицинских наук Г.В. Коршунову, для чего он был командирован в Москву в Центральный институт усовершенствования врачей на кафедру физиологии, биофизики и медицинской кибернетики к профессору В.А. Шидловскому. Большое внимание уделялось усовершенствованию методов исследования гемостатической функции организма. У сотрудников кафедры глубоко запала в памяти работа по усовершенствованию способа определения активности гепариназы. С теплым чувством трудового энтузиазма и восхищением от полученного результата вспоминают они времена суточного мониторирования технологического процесса. Все это стало возможным благодаря врожденной проницательности С.А. Георгиевой, позволявшей ей находить индивидуальный подход к каждому. Она знала по именам всех членов семей своих сотрудников — от профессоров до лаборантов, она создала дружный коллектив единомышленников, который заменил ей семью. Нужно сказать, что Сусанна Артемьевна была объединяющим началом коллектива.

По инициативе С.А. Георгиевой и при непосредственном участии сотрудников кафедры на базе Саратовского медицинского института были организованы и проведены крупные научные форумы: в 1966 г. — 4-я Поволжская конференция физиологов, биохимиков и фармакологов, в 1968 г. — симпозиум по проблеме «Механизмы реакций свертывания крови и внутрисосудистого тромбообразования», в 1975 г. — 4-я Всесоюзная конференция, посвященная проблемам гемостаза. В 1980 г. С.А. Георгиева приняла участие в работе международного конгресса гематологов [6].

Вопросы качества образования занимали важное место в педагогической работе профессора С.А. Георгиевой. Особое внимание она уделяла методологии преподавании физиологии. Методические разработки включали необходимые вопросы для обсуждения темы занятия со студентами, четкое разграничение времени для их рассмотрения, списки используемых наглядных пособий, демонстраций опытов, самостоятельно выполняемых студентами заданий. Из года в год уточнялся план лекций, ежегодно их перерабатывали с внесением последних достижений физиологической науки и с учетом требований врачебной практики. На кафедре проводилась большая учебно-методическая работа с регулярным выпуском обновленных методических пособий для студентов [7, 8]. Некоторые печатные издания кафедры были отмечены дипломами на Всероссийском смотре учебных пособий в 1980 г. Силами преподавателей и студентов-кружковцев был создан электронный стенд, демонстрирующий динамику процесса свертывания крови.

Кафедра являлась школой подготовки преподавателей физиологии. Аспиранты и молодые ассистенты должны были посетить, и не один раз, практические занятия опытных преподавателей из числа доцентов и старших преподавателей перед самостоятельным выходом в группы. Через определенное время проводилось открытое занятие в присутствии опытных педагогов. Все свободные от занятий преподаватели обязаны были присутствовать на лекциях заведующего кафедрой. Лекции, как правило, сопровожда-

лись постановкой опытов и вовлечением в их обсуждение студентов, то есть, выражаясь современным языком, были интерактивными. После лекции уже в кабинете у заведующего кафедрой давалась оценка представленного материала. Иногда С.А. Георгиевой приходилось выслушивать замечание своих коллег по освещению того или иного вопроса. По своей природе Сусанна Артемьевна была абсолютным лидером и работу коллектива построила на принципах единоначалия. Ей было нелегко признавать свои ошибки. Вероятно, поэтому она сразу не отвечала согласием или несогласием на суть замечания. Однако, перепроверив источники литературы и убедившись в допущенной в лекции неточности трактовки какого-то физиологического механизма, она не стеснялась прилюдно на заседании кафедры признавать правоту оппонента.

Прежде чем выпустить молодого преподавателя или аспиранта в аудиторию с докладом или лекцией, С.А. Георгиева сначала отрабатывала наедине с ним материал, добиваясь четкого его изложения в течение отведенного на сообщение времени. После этого докладчика заслушивали на кафедральном заседании, задавали вопросы, обсуждали выступление. Как правило, после такой «муштры» выходящий на трибуну человек наизусть излагал текст доклада и легко ориентировался в задаваемых вопросах. От преподавателей кафедры Сусанна Артемьевна требовала такого же подхода в работе с кружковцами и перед их выступлениями на конференциях и заседаниях научного общества молодых ученых и студентов лично заслушивала все сообщения.

Кафедра была постоянным куратором первого потока 2-го курса лечебного факультета института. Кураторству отводилась большая роль в воспитании будущих врачей. С.А. Георгиева с первых дней появления студентов потока на кафедре знакомилась с его активом — старостой потока, профоргом. Она знала о них все, что необходимо для откровенного диалога преподавателя и студента, принимала участие в судьбах студентов, обращавшихся к ней за помощью по поводу проблем в учебе и личной жизни. Она не оставляла никого без своего внимания и дельного совета.

Сусанна Артемьевна после репрессирования мужа больше никогда не создавала свою семью и полностью сосредоточилась на кафедральной работе. Она была очень требовательной и строгой «матерью», ее боялись и одновременно уважали все, независимо от занимаемого положения, но это было на работе. В домашней обстановке она была совершенно другим человеком — душевной, доброй, хлебосольной хозяйкой.

С.А. Георгиева, будучи известным ученым в области физиологии гемокоагуляции, опытным педагогом и прекрасным лектором, много внимания уделяла воспитанию студенческой молодежи и подготовке квалифицированных кадров преподавателей физиологии человека. С 1962 по 1967 г. она выполняла обязанности декана вечернего отделения Саратовского медицинского института [1].

С.А. Георгиева создала свою школу, которая до сих пор пользуется авторитетом в научных кругах. Среди ее многочисленных учеников шестеро стали профессорами — Л.Б. Худзик, В.Ф. Киричук, Д.М. Пучиньян, Г.В. Коршунов, Л.К. Токаева. Профессор В.Ф. Киричук был ректором Саратовского медицинского института, профессор Д.М. Пучиньян — заместителем директора СарНИИТО по науке. Под ее руководством выполнены 30 кандидатских и 10 докторских диссертаций.

Основные результаты проведенных исследований по научным направлениям кафедры обобщены профессором С.А. Георгиевой в трех монографиях.

В 1979 г. увидела свет монография С.А. Георгиевой и Л.М. Клячкина «Побочное действие лекарств на свертываемость крови» [9], в которой приводятся данные о неспецифическом действии различных групп лекарственных препаратов на системы гемокоагуляции и фибринолиза. Только один перечень исследованных групп лекарственных средств отражает объем выполненных исследований. Это барбитураты, ненаркотические анальгетики, сердечные гликозиды, гипотензивные препараты, липотропные вещества, кортикотропин и стероидные гормональные препараты, антибиотики и средства противотуберкулезной терапии. Раскрывая про- и антикоагулянтные побочные эффекты этих лекарств, авторы рекомендуют учитывать их для повышения эффективности проводимого лечения.

Одним из наиболее изучаемых гормонов на кафедре был инсулин. Это объясняется его архиважным участием во всех биохимических и физиологических процессах организма с учетом того, что он — единственный гормон, обладающий ваготропным действием. Результаты изучения влияния инсулина на коагуляционно-литические свойства крови и сосудисто-тромбоцитарное звено системы гемокоагуляции нашло отражение в четырех кандидатских диссертациях (В.М. Головченко, Н.Д. Устимовой, Д.М. Пучиньяна, С.В. Бутуниной [Назаровой]) и были обобщены в монографии «Инсулин, свертывание крови, фибринолиз», вышедшей в 1983 г. [10]. В экспериментах на животных было показано, что инсулин вызывает гипокоагуляционные изменения в системе свертывания крови, однако одновременно в силу закона обратной связи происходит активация симпатоадреналовой системы, что обусловливает фазность изменений коагуляционных свойств крови, вплоть до развития латентного тромбогеморрагического синдрома. Действие инсулина на коагуляционный потенциал крови опосредуется через клеточные механизмы (тучные клетки, тромбоциты, эритроциты), в частности, с участием метаболизма арахидоновой кислоты и гепарина.

В третьей монографии, написанной по материалам кандидатской диссертации Н.Е. Бабиченко и обобщающей данные мировой литературы «Гомеостаз, травматическая болезнь головного и спинного мозга» (1993) [11], исследуются механизмы адаптации организма с позиций гомеостаза. В работе освещаются проблемы церебрального, висцерального, иммунологического и коагуляционно-литического гомеостаза в процессе развития травматической болезни головного и спинного мозга. Особое внимание уделяется изменениям в системах гемокоагуляции и фибринолиза в различные периоды травматической болезни органов центральной нервной системы. В значительной степени можно считать, что эта работа С.А. Георгиевой явилась «лебединой песней» на ее творческом пути, данью за нереализованную мечту по изучению функций коры большого мозга и подкорковых образований при черепно-мозговых травмах.

С.А. Георгиева является автором 285 научных статей, а также учебных пособий и пяти монографий: «Побочное действие лекарств на свертывание крови и фибринолиз» (1979) [9], «Инсулин, свертывание

крови, фибринолиз» (1983) [10], «Гомеостаз, травматическая болезнь головного и спинного мозга» (1993) [11], «Иван Афанасьевич Чуевский» (1995) [12], «Двуликий Янус» (1988) [13].

По заданию Министерства здравоохранения СССР С.А. Георгиевой и ее учениками был написан учебник «Физиология» для учащихся медицинских училищ [14], который выдержал три издания на русском языке, переведен на узбекский [15] и английский языки. В 1988 г. учебник был отмечен золотой медалью ВДНХ.

Труд С.А. Георгиевой высоко оценен государством. Сусанна Артемьева награждена орденом Трудового Красного Знамени, медалями, знаками «Отличнику здравоохранения», «За отличные успехи в работе», почетными грамотами. За большие заслуги в развитии физиологической науки и активную работу в центральном органе Всесоюзного физиологического общества имени И.П. Павлова профессор С.А. Георгиева получила памятную медаль, которой награждались достойнейшие ученые-физиологи страны [16, 17].

Скончалась С.А. Георгиева 2 сентября 2000 г. Осенью 2001 г., накануне 90-летия со дня ее рождения, в вестибюле кафедры физиологии человека Саратовского государственного медицинского университета была установлена мемориальная доска, посвященная профессору С.А. Георгиевой [6, 18].

Профессор С.А. Георгиева принадлежит к числу видных ученых-физиологов нашей страны второй половины XX столетия. Она внесла существенный вклад в изучение гемостаза в норме и патологии.

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. Archive of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education 'V.I. Razumovsky Saratov State Medical University', the Russian Federation Ministry of Healthcare. Fund 844, List 1, Case 3778. Russian (Архив СГМУ. Ф. 844. Оп. 1. Д. 3778).

2. Archive of the Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education 'V.I. Razumovsky Saratov State Medical University', the Russian Federation Ministry of Healthcare. List 1 of the personal file. Case 372. Russian (Архив НИИТОН СГМУ. Оп. 1 л/с. Д. 372).

3. Grishin SE, Ulyanov VYu, Ostrovskij VV, et al. Traumatology and orthopedics in Saratov: history, traditions, achievements. Vol. 1. Saratov: Innovative Medical Technologies, LLC, 2020; 304 p. Russian (Гришин С.Е., Ульянов В.Ю., Островский В.В. и др. Травматология и ортопедия в Саратове: история, традиции, достижения. Т. 1. Саратов: ООО «Инновационные медицинские технологии», 2020; 304 с.).

4. Grishin S, Ulyanov V. Special aspects of medical communication in the USSR in the middle of the 20th century. Harvard Dataverse, Vol. 1. 2021. DOI: 10.7910/DVN/I2CKYE.

5. Georgieva SA. Disorders of some cortical and subcortical functions in patients with consequences of penetrating craniocerebral injuries: DSc abstract. Kuibishev, 1961; 23 p. Russian (Георгиева С.А. Нарушения некоторых корковых и подкорковых функций у больных с последствиями проникающих черепно-мозговых повреждений: автореф. дис. … д-ра мед. наук. Куйбышев, 1961; 23 с.).

6. Kirichuk VF, Zavyalov AI, Tokaeva LK, et al. Scientific and practical contribution of professor S.A. Georgieva to development of Russian physiology (dedicated to the 100th anniversary). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2011; 7 (4): 981–3. Russian (Киричук В.Ф., Завьялов А.И., Токаева Л.К. и др. Научно-практический вклад профессора С.А. Георгиевой в развитие отечественной физиологии (к 100-летию со дня рождения). Саратовский научно-медицинский журнал 2011; 7 (4): 981–3).

7. Georgieva SA, Kirichuk VF. Blood coagulation and fibrinolysis systems and their regulatory mechanisms: Methodological manual for students and doctors of the faculty of advanced training of doctors. Ed.: S.A. Georgieva. Saratov: [s. n.], 1968; 60 p. Russian (Георгиева С.А., Киричук В.Ф. Системы свертывания крови и фибринолиза их регуляторные механизмы: метод. пособие для студентов и врачей факультета усовершенствования врачей. Под общ. ред. С.А. Георгиевой. Саратов: [б. и.], 1968; 60 с.).

8. Georgieva SA, Kirichuk VF. Blood coagulation and fibrinolysis systems, their regulatory mechanisms: Methodological manual for students and doctors of the faculty of improvement. Ed.: S.A. Georgieva. 2nd ed. Saratov: [s. n.], 1971; 58 p. Russian (Георгиева С.А., Киричук В.Ф. Системы свертывания крови и фибринолиза, их регуляторные механизмы: метод. пособие для студентов и врачей факультета усовершенствования. Под общ. ред. С.А. Георгиевой. 2-е изд. Саратов: [б. и.], 1971; 58 с.).

9. Georgieva SA, Klyachkin LM. Side effects of drugs on blood clotting and fibrinolysis. Saratov: Publishing House of Saratov State University, 1979; 203 p. Russian (Георгиева С.А., Клячкин Л.М. Побочное действие лекарств на свертываемость крови и фибринолиз. Саратов: Изд-во Сарат. гос. ун-та, 1979; 203 с.).

10. Georgieva SA, Golovchenko VM, Puchinyan DM. Insulin, blood clotting, fibrinolysis. Saratov: Publishing House of Saratov State University, 1983; 205 p. Russian (Георгиева С.А., Головченко В.М., Пучиньян Д.М. Инсулин, свертывание крови, фибринолиз. Саратов: Изд-во Сарат. гос. ун-та, 1983; 205 с.).

11. Georgieva SA, Babichenko NE, Puchinyan DM. Homeostasis, traumatic disease of the brain and spinal cord. Saratov: Publishing House of Saratov State University, 1993; 224 p. Russian (Георгиева С.А., Бабиченко Н.Е., Пучиньян Д.М. Гомеостаз, травматическая болезнь головного и спинного мозга. Саратов: Изд-во Сарат. гос. ун-та, 1993; 224 с.).

12. Georgieva SA, Kirichuk VF. Ivan Afanasevich Chuevsky. Saratov: Slovo, 1995; 48 p. Russian (Георгиева С.А., Киричук В.Ф. Иван Афанасьевич Чуевский. Саратов: Слово, 1995; 48 с.).

13. Georgieva SA, Puchinyan DM. Two-faced Janus: [On blood clotting]. Moscow: Znaniye, 1988; 63 p. Russian (Георгиева С.А., Пучиньян Д.М. Двуликий Янус: [О свертываемости крови]. М.: Знание, 1988; 63 с.).

14. Georgieva SA, Belikin NV, Prokofieva LI, et al. Physiology. Ed.: S.A. Georgieva. Moscow: Meditsina, 1981; 478 p. Russian (Георгиева С.А., Беликина Н.В., Прокофьева Л.И. и др. Физиология. Под ред. С.А. Георгиевой. М.: Медицина, 1981; 478 с.).

15. Georgieva SA, Belikin NV, Prokofieva LI, et al. Physiology. Ed.: S.A. Georgieva. Tashkent: Meditsina, 1984; 471 p. Russian (Георгиева С.А., Беликина Н.В., Прокофьева Л.И. и др. Физиология. Под ред. С.А. Георгиевой. Ташкент: Медицина, 1984; 471 с.).

16. Glybochko PV, ed. Professors and heads of departments of Saratov Medical University. Saratov: Publishing House of Saratov State Medical University, 2008; p. 72–3. Russian (Глыбочко П.В., ред. Профессора и заведующие кафедрами Саратовского медицинского университета. Саратов: Изд-во Сарат. гос. мед. ун-та, 2008; с. 72–3).

17. Glybochko PV, Kirichuk VF, eds. History of Hominal Physiology Department n. a. Chuevsky I.A. (1909-2009). Saratov: Publishing House of Saratov State Medical University, 2009; 262 p. Russian (Глыбочко П.В., Киричука В.Ф., ред. История кафедры нормальной физиологии имени И.А. Чуевского (1909-2009). Саратов: Изд-во Сарат. гос. мед. ун-та, 2009; 262 с.).

18. Nushtaev IA, Zavyalov AI. Georgieva Susanna Artemievna. Saratov medical scientists: historical and biographical essays. Saratov: Publishing House of Saratov State Medical University, 2010; p. 34–6. Russian (Нуштаев И.А., Завьялов А.И. Георгиева Сусанна Артемьевна. Саратовские ученые-медики: историко-биографические очерки. Саратов: Изд-во Сарат. гос. мед. ун-та, 2010; с. 34–6).

УДК 617–089:929Мышкин»451»(045)

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ШКОЛА ПРОФЕССОРА К. И. МЫШКИНА (К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

А. С. Толстокоров *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой хирургии и онкологии, профессор, доктор медицинских наук;* ***Т. Б. Дубошина*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры факультетской хирургии и онкологии, профессор, доктор медицинских наук;* ***С. В. Капралов*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой факультетской хирургии и онкологии, доцент, доктор медицинских наук;* ***С. А. Дорошенко*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры хирургии и онкологии, кандидат медицинских наук;* ***А. А. Дергунова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского», студентка.*

SURGICAL SCHOOL OF PROFESSOR K. I. MYSHKIN (TO THE 100TH BIRTH ANNIVERSARY)

A. S. Tolstokorov *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head at the Department of Surgery and Oncology, Professor, DSc;* ***T. B. Duboshina*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Professor at the Department of Faculty Surgery and Oncology, Professor, DSc;* ***S. V. Kapralov*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head at the Department of Faculty Surgery and Oncology, Associate Professor, DSc;* ***S. A. Doroshenko*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor at the Department of Surgery and Oncology, PhD;* ***A. A. Dergunova*** *— Saratov State University n. a. N. G. Chernyshevsky, Student.*

Дата поступления — 28.10.2021 г. Дата принятия в печать — 24.11.2021 г.

Толстокоров А. С., Дубошина Т. Б., Капралов С. В., Дорошенко С. А., Дергунова А. А. **Хирургическая школа профессора К. И. Мышкина (к 100-летию со дня рождения). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (4): 800–802.**

В статье прослеживается профессиональный путь выдающегося ученого и крупного хирурга Константина Ивановича Мышкина, оценивается его научный вклад в развитие желудочно-кишечной и эндокринной хирургии. Впервые при исследованиях, выполненных под его руководством, широко использовались методы математического прогнозирования течения и исхода заболеваний. К. И. Мышкин сплотил вокруг себя коллектив единомышленников, которые стали настоящими профессионалами и до сих пор руководят медицинскими учреждениями и направлениями всероссийского масштаба.

Ключевые слова: Саратовская хирургическая школа, эндокринная хирургия, Константин Иванович Мышкин, Саратовский ГМУ имени В. И. Разумовского.

Tolstokorov AS, Duboshina TB, Kapralov SV, Doroshenko SA, Dergunova AA. **Surgical School of Professor K. I. Myshkin (to the 100th birth anniversary). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (4): 800–802.**

The article traces the professional path of the outstanding scientist and major surgeon Konstantin Ivanovich Myshkin, evaluates his scientific contribution to the development of gastrointestinal and endocrine surgery. For the first time in the research carried out under his leadership, methods of mathematical forecasting of the course and outcome of diseases were widely used. K. I. Myshkin rallied around himself a team of like-minded people who became real professionals and still manage medical institutions and directions of national scale.

Key words: Saratov Surgical School, endocrine surgery, Konstantin Ivanovich Myshkin, Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky.

Константин Иванович Мышкин — один из наиболее ярких представителей Саратовской хирургической школы (рис. 1). Он родился 8 ноября 1921 г. Еще будучи школьником, он отличался большими способностями и был лучшим учеником школы. К сожалению, своевременно реализовать свои способности ему не пришлось: в 1939 г. Константин Иванович был призван в армию и стал участником двух войн, демобилизовался по окончании Великой Отечественной войны в звании капитана Смерша [1]. Только в 25-летнем возрасте он поступил в Саратовский медицинский институт, который с отличием окончил в 1951 г. и был зачислен в ординатуру при кафедре госпитальной хирургии. На третьем году ординатуры под руководством профессора А. Н. Спиридонова Константин Иванович успешно защитил кандидатскую диссертацию «Применение радиоактивного фосфора в диагностике рака желудка» и был принят на должность ассистента той же кафедры. Уже в это время молодой сотрудник проявил себя как талантливый хирург, педагог и ученый. В 1964 г. он блестяще защитил докторскую диссертацию «Роль желез внутренней секреции в адаптации организма к операционной травме» [2].

В том же году 43-летний доктор медицинских наук был назначен заведующим кафедрой факультетской хирургии лечебного факультета, пользующейся большим авторитетом у хирургов Советского Союза: этой кафедрой последовательно руководили известнейшие хирурги страны — академики С. И. Спасокукоцкий, С. Р. Миротворцев и профессор И. М. Поповьян. За это время на кафедре и в клинике сформировались классические традиции Российской хирургической школы. Новому руководителю предстояло развивать и умножать эти традиции.

Уже в течение первого года работы появились позитивные изменения. Заметно увеличилась хирургическая активность, стало больше выполняться операций при язвенной болезни и раке желудка, появилось новое направление в работе — эндокринная хирургия. Впервые в Саратове в отделении торакальной хирургии стали выполнять митральные комиссуротомии по поводу митральных стенозов. Стали создаваться новые отделения: так, в 1965 г. открыто одно из первых в Поволжье отделение «Искусственная почка», а в 1967 г. — проктологическое отделение. В это же время было организовано и оснащено отделение реанимации и интенсивной терапии (редкое в то время даже для столичных клиник).

Широкий кругозор, энциклопедические знания и особый талант К. И. Мышкина, заключающийся в современном вúдении проблемы и даже в опережении научных событий, позволяли ему руководить одновременно десятком научных проектов. К работе привлекались не только сотрудники кафедры,

Ответственный автор — Дорошенко Светлана Александровна
Тел.: +7 (986) 9962526
E-mail: svetlana1174@mail.ru

Рис. 1. Заведующий кафедрой факультетской хирургии лечебного факультета профессор Константин Иванович Мышкин (архив кафедры хирургии и онкологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского)

но и врачи клиники. Активно проводились научно-практические разработки по самым разным направлениям хирургии. Большое внимание Константин Иванович уделял проблемам хирургического лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. По этой теме под его руководством защищены 11 диссертаций, в которых отражена эволюция развития решения этих вопросов в стране за 30-летний период. Изучались различные аспекты хирургического лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Так, диссертации Н.Г. Сырникова и М.А. Лагуна посвящены перфоративным гастродуоденальным язвам. Тактику лечения больных с язвенными кровотечениями разрабатывали М.И. Боровский и А.М. Бандорин. В.П. Храмов обосновал и внедрил в хирургическую практику резекцию желудка с термино-латеральным гастродуоденальным анастомозом. В работе А.И. Темникова внимание уделено выбору оптимальных сроков хирургического лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. М.Д. Скопец изучал особенности хирургического лечения язв двенадцатиперстной кишки. В работе Н.Е. Долгушина представлена клинико-экспериментальная характеристика однорядного кишечного шва. В.И. Завалевым дано представление о проблеме ранних эвакуаторных расстройств после хирургического лечения гастродуоденальных язв. Б.В. Крапивин, обобщив многолетний опыт клиники, защитил докторскую диссертацию «Патологические синдромы оперированного желудка, их профилактика и хирургическое лечение». Этой же теме посвящена диссертационная работа на соискание степени кандидата медицинских наук А.С. Толстокорова «Повторные операции при гастродуоденальных язвах»; впоследствии идеи профессора К.И. Мышкина и опыт клиники легли в основу уже докторской диссертации — «Современные проблемы оптимизации хирургического лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки».

Очень важным разделом для К.И. Мышкина стала эндокринная хирургия. Его докторская диссертация посвящена именно этой проблеме. Первой диссертацией по этой теме, выполненной под его руководством, была работа В.П. Лисенкова «Пути улучшения исходов оперативных вмешательств у больных сахарным диабетом». В 1980-е гг. выполнены диссертационные работы В.И. Корженевича, изучавшего причины нарушения углеводного обмена у больных с хирургической инфекцией, А.Г. Шубина — о коррекции послеоперационной гликемии и интенсивной терапии у хирургических больных, В.Э. Федорова — о синдроме взаимного отягощения у экстренных хирургических больных с сопутствующим сахарным диабетом.

Под руководством К.И. Мышкина проводилось всестороннее изучение проблем диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы. Вопросам предоперационной подготовки и улучшению результатов хирургического лечения больных токсическим зобом посвящены диссертационные исследования Б.С. Харитонова и Г.А. Блувштейна, В.Г. Павлиашвили изучал патогенетические основы хирургического лечения аутоиммунного зоба, М.А. Раскин — проблему кислородного обмена у больных диффузным токсическим зобом в связи с хирургическим лечением, О.Г. Бокарева патогенетически обосновала хирургическую тактику при узловых поражениях щитовидной железы. Основным помощником и координатором работ по проблемам хирургического лечения заболеваний щитовидной железы была доцент Н.М. Амирова. Уже после ухода Константина Ивановича из жизни она завершила начатую при нем работу над докторской диссертацией и успешно ее защитила.

К.И. Мышкин значительное внимание уделял вопросам оптимизации результатов лечения хирургических больных. Так, Б.К. Мышкин разработал методику аутогемотрансфузии в плановой хирургии, а Р.М. Захохов — методику плазмафереза как компонента дооперационной подготовки больных с тиреотоксикозом. Работы М.А. Коссовича, С.В. Додина и В.В. Агапова посвящены профилактике и лечению осложнений после хирургических вмешательств.

Занимаясь многими вопросами хирургии, К.И. Мышкин и его сотрудники часто выступали на различных хирургических форумах российского и всесоюзного уровней. Константин Иванович пользовался заслуженным авторитетом в среде отечественных хирургов, не раз избирался председателем хирургических конференций, часто выступал с проблемными докладами по различным актуальным вопросам хирургии. К.И. Мышкин был членом редколлегии журналов «Проблемы эндокринологии», «Хирургия» и «Вестник хирургии», долгое время работал в проблемной комиссии при Минздраве СССР по хирургии эндокринных органов. Кроме этого, он был одним из основателей Саратовского научного общества эндокринологов.

Вопросы эндокринной хирургии были приоритетным направлением в работе клиники. Для обобщения этих исследований в 1988 г. была запланирована докторская диссертация Т.Б. Дубошиной «Лечение хирургических больных с сопутствующим сахарным диабетом», которая представляла из себя комплексный труд, в котором были проанализированы и обобщены результаты ранее проводимых в клинике исследований [3].

Рис. 2. К.И. Мышкин в операционной (архив кафедры хирургии и онкологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского)

В клинике широко изучались проблемы хирургического лечения онкологических больных (рис. 2). Разрабатывались вопросы прогнозирования результатов хирургического лечения рака желудка, вопросы диагностики опухолей молочной железы и шаровидных образований легких. При этих исследованиях широко использовались методы математического прогнозирования течения и исхода заболевания. Особенно хочется отметить разработку и внедрение в клиническую практику математических методов диагностики хирургических болезней, начатую К.И. Мышкиным в то время, когда о персональных компьютерах ничего не было известно, а применение математических методов в клинической медицине даже не рассматривалось. В сотрудничестве с математиками постепенно были определены способы количественной оценки отдельных симптомов заболеваний, что позволило создать алгоритм диагностических действий и получить объективную оценку состояния больного за счет определения весового значения того или иного симптома в совокупности с результатами лабораторных методов обследования. Эта, как и все предыдущие работы, была блестяще завершена, и в 1969 г. была издана монография «Математическое моделирование в клинической хирургии» [4]. Эта книга стала настольным пособием для многих врачей, особенно для молодых хирургов. В последующем эта работа дополнена применением математических методов в диагностике и прогнозировании всех экстренных хирургических заболеваний органов брюшной полости, а также течения тиреотоксикоза.

Таким образом, в Саратове была создана хирургическая школа профессора К.И. Мышкина. Под его руководством защищены 54 кандидатских и 10 докторских диссертаций, опубликованы 15 монографий. Научные исследования и практические достижения Учителя до сего дня продолжают его ученики. После смерти Константина Ивановича в 1990 г. завершили работу над докторскими диссертациями, которые были им задуманы и запланированы, еще шесть сотрудников кафедры. Затем уже под их руководством написан не один десяток диссертаций, и эта работа активно продолжается на новом уровне с учетом внедрения новых технологий в хирургическую практику.

Профессор К.И. Мышкин был выдающимся педагогом. Слушать его лекции приходили не только студенты и ординаторы, но и многие врачи; особенно интересными и информативными были утренние клинические конференции. За 30 минут он успевал прослушать доклады нескольких дежурных врачей, выделить наиболее важные и интересные клинические случаи, оценить хирургическую тактику с учетом не только анатомических особенностей, но и дать ей патофизиологическое обоснование.

Константин Иванович создал не только самобытную хирургическую школу, но и оставил уникальное кадровое наследие. Шесть его учеников руководили хирургическими кафедрами и возглавляют их сегодня, четыре — работают профессорами кафедр. Немалая заслуга профессора К.И. Мышкина также в подготовке кадров и для практического здравоохранения. Некоторые его воспитанники по настоящее время руководят не только крупными медицинскими учреждениями, но и направлениями всероссийского масштаба: доктор медицинских наук В.М. Марон стал вице-губернатором Саратовской области, профессор В.И. Завалёв работает в Главном медицинском управлении Управления делами Президента Российской Федерации, В.Ю. Максимов в течение двух созывов работал в комитете Государственной Думы Российской Федерации по охране здоровья. Но, несмотря на свои заслуги, Константин Иванович имел только скромное звание «Отличник здравоохранения», в то время как шесть его учеников получили звание «Заслуженный врач РФ».

Вспоминая многогранную деятельность Мастера, поражаешься дару его научного предвидения и способности сплотить вокруг себя обширный коллектив единомышленников, каждый из которых стал настоящим профессионалом. Работа в таком коллективе приносила истинное творческое удовлетворение и непреходящую человеческую радость.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Popkov VM, Tolstokorov AS, Kurochkina EN. Professor K.I. Myshkin (to the 95th birth anniversary). Saratov Scientific and Medical Journal 2016; 12 (4): 625–7. Russian (Попков В.М., Толстокоров А.С., Курочкина Е.Н. Профессор К.И. Мышкин (к 95-летию со дня рождения). Саратовский научно-медицинский журнал 2016; 12 (4): 625–7).

2. Myshkin KI. Implication of glands of internal secretion to adaptation of organism to operational trauma. Saratov: SGU Publishing house, 1978; 184 p. Russian (Мышкин К.И. Роль желез внутренней секреции в адаптации организма к операционной травме. Саратов: Изд-во Сарат. гос. ун-та, 1978; 184 с.).

3. Myshkin KI, Duboshina TB, Tolstokorov AS. Surgical treatment of peptic ulcer disease in patients with diabetes mellitus. Pirogov Russian Journal of Surgery 1991; (5): 38. Russian (Мышкин К.И., Дубошина Т.Б., Толстокоров А.С. Хирургическое лечение язвенной болезни у больных сахарным диабетом. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 1991; (5): 38).

4. Myshkin KI, ed. Mathematical modeling in clinical surgery. Saratov, 1969; 112 p. Russian (Математическое моделирование в клинической хирургии/под общ. ред. проф. К.И. Мышкина. Саратов, 1969; 112 с.).

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 об-

работки 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 выде-

лить 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 статьи, 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 офи-

циальном 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.