

ВЕСТНИК

новых медицинских технологий

*JOURNAL OF NEW MEDICAL
TECHNOLOGIES*

№ 2

*Я направляю
режим больных
им на пользу,
сообразно моим
силам и
разумению,
воздерживаясь от
причинения
какого-либо вреда
или
несправедливости.*

Гиппократ

16+

ISSN 1609-2163



9 771609 216000 >

**НЕТ
COVID-19**

Июнь, 2023
June, 2023



Поздравляем!



9 июня 2023 года были оглашены имена лауреатов Государственных премий в области науки и технологий, литературы и искусства, а также за выдающиеся достижения в гуманитарной, правозащитной и благотворительной деятельности за 2022 год. Лауреатом премии стал директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, академик РАН, профессор, д.м.н. Геннадий Тихонович Сухих.

Геннадий Тихонович Сухих (род. 4 мая 1947, г. Оренбург) — советский и российский патофизиолог, доктор медицинских наук (1985), профессор (1992), заслуженный деятель науки Российской Федерации (2008), академик РАН (2013), РАМН (2005, членкор с 1997).

Окончил с отличием Оренбургский государственный медицинский институт (1974). После окончания аспирантуры работал ассистентом кафедры, старшим научным сотрудником, заведующим лабораторией альма-матер. В 1985 году защитил докторскую диссертацию. С 1986 года руководил лабораторией клинической иммунологии. Получил в 1993 году звание профессора. В 1997 году избран членом-корреспондентом РАМН, а в 2005 году — академиком РАМН. С 2013 года является академиком РАН.

В марте 2007 года Сухих Г. Т. возглавил «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» — федеральное учреждение, определяющее стратегию развития акушерской, гинекологической и неонатальной помощи в Российской Федерации. Под его руководством в Центре осуществляется масштабная модернизация: открыты Федеральный перинатальный и клиничко-диагностический центры, новые отделения

и лаборатории, внедряются инновационные технологии в лечении нарушений репродуктивной функции, современные методы молекулярной и клеточной биологии, позволяющие на ранних этапах прогнозировать и диагностировать развитие патологических состояний при беременности, в родах и в неонатальном периоде.

Сухих Г. Т. — заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, член бюро отделения медицинских наук РАН, член Президиума ВАК при Минобрнауки России, член Экспертного совета Минздрава России по охране материнства и детства и мониторингу смертности матерей и детей, возглавляет Экспертный совет по акушерству и гинекологии РАН, является вице-президентом Российского общества акушеров-гинекологов, главным редактором журналов «Акушерство и гинекология», «Клеточные технологии в биологии и медицине». Входит в редакционный совет Первого медицинского канала. Член Европейской ассоциации иммунологии репродукции и развития (EAIR).

Научные исследования Сухих Г. Т. затрагивают широкий круг приоритетных направлений современной репродуктивной медицины и биологии. Один из первых в России, Сухих Г. Т. начал исследования по изучению иммунобиологических особенностей различных эмбриональных и фетальных стволовых клеток человека, включая методы их культивирования и длительного хранения. Главной целью этих исследований явилась разработка принципиально новых технологий, направленных на восстановление утраченных функций, стимуляцию регенерации, увеличение продолжительности и качества жизни. Разработанный Г. Т. Сухих метод получения «клеточного трансплантата из фетальных тканей» и практика «фетальной терапии» подвергались критике, как этически неприемлемые и научно не обоснованные.

В последние годы научные интересы Г. Т. Сухих охватывают широкий круг проблем организации здравоохранения и медицинской науки, перинатальной медицины, репродуктологии, молекулярной биологии. Исследования, выполненные под руководством Г. Т. Сухих в области охраны репродуктивного здоровья населения России, позволяют оптимизировать лечение хронических заболеваний у женщин и мужчин, разработать пути профилактики ранних потерь беременности, выявить роль молекулярных маркеров в прогнозировании осложнений гестационного процесса, определить особенности течения беременности у женщин с тяжелой экстрагенитальной патологией.

Академиком Г. Т. Сухих создана крупная научная школа, представители которой в своих исследованиях стремятся сочетать фундаментальность научных исследований и их клиническую направленность в приоритетных направлениях: акушерство и гинекология, иммунология репродукции, клеточная биология.

Под руководством Сухих Г. Т. выполнены и защищены 70 кандидатских и 18 докторских диссертаций. Он автор более 940 публикаций, в том числе более 300 — за последние пять лет. За цикл работ «Молекулярно-биологические механизмы бесплодия и невынашивания беременности. Повышение качества репродуктивного здоровья семьи» (2004–2009 гг.) Сухих Г. Т. был отмечен премией РАМН им. В.Ф. Снегирева за лучшую работу в области акушерства и гинекологии.

Награды:

- Награждение орденом «За заслуги перед Отечеством» III степени (2014);
- Премия РАМН им. В. Ф. Снегирева — за цикл работ «Молекулярно-биологические механизмы бесплодия и невынашивания беременности. Повышение качества репродуктивного здоровья семьи»;
- Заслуженный деятель науки Российской Федерации (2008);
- Почётные грамоты: ФСБ России (2008), Государственной Думы России (2011);
- Медаль «За взаимодействие с ФСБ России» (ФСБ России, 2010);
- Медаль «За содействие органам наркоконтроля» (ФСБ России, 2011);
- Орден «За заслуги перед Отечеством» IV степени (2012);
- Орден «За заслуги перед Отечеством» III степени (2014);
- Орден Александра Невского (2017);
- Орден Пирогова (2020);
- Орден «За заслуги перед Отечеством» II степени (2022).

Редакция журнала «Вестник новых медицинских технологий» поздравляет Сухих Г. Т. с получением премии

DOI 10.24412/1609-2163

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

© 2023

Индекс 72895
Объединенного
Каталога
«Пресса России»

Том 30, № 2, 2023
Периодический
теоретический и
научно-практический
журнал

Постановлением № 227 Правительства РФ от 20 апреля 2006 г. журнал включен в число изданий, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертационных исследований (докторских и кандидатских) по медицинским и биологическим наукам. Журнал включен в новую редакцию Перечня ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК РФ от 07.03.2023 г. п. 544. Журнал представлен в РИНЦ (E-Library, Россия): двухлетний импакт-фактор 2021 – 1,010; Двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников 2021 – 1,254, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory (США), Semantic Scholar и Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка».

Журнал основан в июле 1994 года в г. Туле.

Выходит 4 раза в год

(Реестровая запись ПИ № ФС77-76897 от 11 октября 2019 г., зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций)

УЧРЕДИТЕЛИ ЖУРНАЛА:

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», ТРОО «Академии медико-технических наук».

НАУЧНАЯ ПОДДЕРЖКА:

Российская академия наук, Европейская академия естественных наук, Российская академия естественных наук, Международная академия наук, Международная академия информатизации, Петровская академия наук и искусств, Академия инженерных наук, Российская академия естествознания.

Главный редактор:

Хадарцев Александр Агубечирович – д.м.н., проф. (Тула)

Зам. главного редактора:

Еськов Валерий Матвеевич – д.б.н., д.ф.-м.н., проф. (Сургут);

Яшин Алексей Афанасьевич – д.б.н., д.т.н., проф. (Тула).

Общественный совет:

Грязев Михаил Васильевич – д.т.н., проф. (Тула);

Фролов Вадим Николаевич – д.т.н., проф. (Воронеж);

Цкипури Юрий Иванович – д.м.н., проф. (Тула);

Tuminsky Vladimir – проф., Präsident Europäische Akademie der Naturwissenschaften e.v. (Германия).

Ответственный секретарь: Е.В. Дронова

Компьютерный дизайн, верстка и правка:

Е.В. Дронова

Перевод: И.С. Данилова

АДРЕС РЕДАКЦИИ: 300028, Тула, ул. Смидович, д. 12;

ТулГУ, мединститут, тел.: (4872) 73-44-73,

e-mail: medins@tsu.tula.ru or vnmt@yandex.ru,

website: <http://vnmt.ru> (англ.), <http://medtsu.tula.ru> (рус.).

Адрес издательства и типографии ТулГУ

300012, г. Тула, пр. Ленина, 95

Подписано в печать 23.06.2023.

Дата выхода в свет 29.06.2023.

Формат бумаги 70/100 1/16

Уч. изд. л. 40,5 Усл. печ. л. 23,6

Тираж 1000 Заказ 1459

Цена свободная.

Редакционная коллегия:

Агасаров Лев Георгиевич – д.м.н., проф. (Москва);

Атлас Елена Ефимовна – д.м.н., доцент (Тула);

Бадтиева Виктория Асланбековна – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Беличенко Олег Игоревич – д.м.н., проф. (Москва);

Беляева Елена Александровна – д.м.н. (Тула);

Борисова Ольга Николаевна – д.м.н., доцент (Тула);

Борсуков Алексей Васильевич – д.м.н., проф. (Смоленск);

Брин Вадим Борисович – д.м.н., проф. (Владикавказ);

Булгаков Сергей Александрович – д.м.н., профессор (Москва);

Веневцева Юлия Львовна – д.м.н. (Тула);

Волков Валерий Георгиевич – д.м.н., проф. (Тула);

Воронцова Зоя Афанасьевна – д.б.н., проф. (Воронеж);

Гонтарев Сергей Николаевич – д.м.н., проф. (Белгород);

Гусейнов Ариф Зияд оглы – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);

Есауленко Игорь Эдуардович – д.м.н., проф. (Воронеж);

Зилов Вадим Георгиевич – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Иванов Денис Викторович – д.м.н. (Москва);

Киреев Семен Семенович – д.м.н., проф. (Тула);

Китиашвили Ираклий Зурабович – д.м.н., проф. (Астрахань);

Козырев Олег Анатольевич – д.м.н., проф. (Смоленск);

Колесников Сергей Иванович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Купеев Владимир Георгиевич – д.м.н. (Москва);

Ластовецкий Альберт Генрихович – д.м.н., проф. (Москва);

Лищук Александр Николаевич – д.м.н., проф. (Москва);

Малыгин Владимир Леонидович – д.м.н., проф. (Москва);

Марийко Владимир Алексеевич – д.м.н., доцент (Тула);

Наумова Эльвина Муратовна – д.б.н., (Тула);

Несмеянов Анатолий Александрович – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);

Никитюк Дмитрий Борисович – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Сапожников Владимир Григорьевич – д.м.н., проф. (Тула);

Сороцкая Валентина Николаевна – д.м.н. (Тула);

Субботина Татьяна Игоревна – д.м.н., доцент (Тула);

Сухих Геннадий Тихонович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Теодорович Олег Валентинович – д.м.н., проф. (Москва);

Тутельян Виктор Александрович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Фудин Николай Андреевич – член-корр. РАН, д.б.н., проф. (Москва);

Хабаров Сергей Вячеславович – д.м.н., проф. (Тула);

Хадарцева Кызылгуль Абдурахмановна – д.м.н., проф. (Тула);

Хритинин Дмитрий Федорович – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Хромушин Виктор Александрович – д.б.н., к.т.н. (Тула);

Цыганков Борис Дмитриевич – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Честнова Татьяна Викторовна – д.б.н., доцент (Тула);

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва).

Редакционный совет:

Айламазян Эдуард Карпович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);

Жеребцова Валентина Александровна – д.б.н. (Тула);

Зарубина Татьяна Васильевна – д.м.н., проф. (Москва);

Зурнаджьянц Виктор Ардоваздович – д.м.н., проф. (Астрахань);

Качурин Николай Михайлович – д.т.н., проф. (Тула);

Минаков Евгений Иванович – д.т.н., доцент (Тула);

Полунина Ольга Сергеевна – д.м.н., проф. (Астрахань);

Смоленский Андрей Вадимович – д.м.н., проф. (Москва);

Филатова Ольга Евгеньевна – д.б.н., проф. (Сургут);

Чамсутдинов Наби Уматович – д.м.н., проф. (Махачкала);

Чемерис Николай Константинович – д.б.н. (Москва);

Kofler Walter Wolgan – д.м.н., проф. (Австрия);

Weidong Pan – PhD (UTS), MeD (NAAU, China), BSc (WU, China) (Китай).

Volume 30, № 2, 2023
**Periodic Theoretical and Scientific –
 Practical Journal**

The Journal has Registration Certificate of Russian Mass Media Agency – PI FS77-77-76897 from 11.10.2019. The journal is included in the new edition of the List of leading peer-reviewed scientific journals and publications of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation from 07.03.2023. The Journal of New Medical Technologies is presented in the Russian Science Citation Index: the two-year impact factor of 2021 is 1,010; The two-year impact factor, citing from all sources 2021, is 1,254, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory (USA), Semantic Scholar and Scientific electronic library «Cyber-Leninka».

The journal was founded in July, 1994 in Tula.
 The journal is issued 4 times a year.

FOUNDERS OF THE JOURNAL:

Tula State University,
 Tula regional branch of the Academy of Medical and
 Technical Sciences.

SCIENTIFIC SUPPORT:

The Russian Academy of Sciences, The European Academy of Natural Sciences, Russian Academy of Natural Sciences, The International Academy of Sciences, The International Informatization Academy, Petrovskaya Academy of Arts and Sciences, The International Academy of ecology and personal and social safety, The Academy of Engineering Sciences, The Russian Academy of Natural History.

Editor-in-Chief:

Khadartsev A.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula).

Deputy Editor-in-Chief:

Es'kov V.M. – Doctor of Physics and Mathematical Sciences, prof. (Surgut);
 Iashin A.A. – Doctor of Biological Sciences, Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula).

Public council:

Griazev M.V. – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, prof. (Tula); Frolov V.N. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Voronezh); Tskipuri I.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula); Tyminsky Vladimir – prof., Präsident Europäische Akademie der Naturwissenschaften e.v. (Germany).

Executive Secretary E.V. Dronova

Translation I.S. Danilova.

Computer make-up and production of original cover E.V. Dronova

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:

Tula, Smidovich St., Bld. 12; Tula State University,
 300012, phone: +7 (4872) 73-44-73,
 e-mail: medins@tsu.tula.ru or vnmt@yandex.ru,
 website: <http://vnmt.ru> (english),
<http://medtsu.tula.ru> (russian).

Editorial Board:

Agasarov L.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Atlas E.E. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
 Badtieva V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Belichenko O.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Belyaeva E.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Borisova O.N. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
 Borsukov A.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Smolensk);
 Brin V.B. – Doctor of Medical Science, prof. (Vladikavkaz);
 Bulgakov S.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Venevtseva Yu.L. – Doctor of Medical Science (Tula);
 Volkov V.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Vorontsova Z.A. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Voronezh);
 Gontarev S.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Belgorod);
 Guseinov A.Z. – Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);
 Esaulenko I.E. – Doctor of Medical Science, prof. (Voronezh);
 Zilov V.G. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Ivanov D.V. – Doctor of Medical Science, Sc.D. (Moscow);
 Kireev S.S. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Kitashvili I.Z. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);
 Kozyrev O.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Smolensk);
 Kolesnikov S.I. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Kopeev V.G. – Doctor of Medical Science, (Moscow);
 Lastoveckiy A.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Lishchuk A.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Malygin V.L. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Mariyko Vladimir Alekseevich – Doctor of Medical Science, associate
 prof. (Tula);
 Naumova E.M. – Doctor of Biological Sciences (Tula);
 Nesmeianov A.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);
 Nikityuk D.B. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Sapozhnikov V.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Sorotskaya V.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Subbotina T.I. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
 Sukhikh G.T. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof., (Moscow);
 Teodorovich O.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Tutel'ian V.A. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Fudin N.A. – Corr. Member of RAS, Doctor of Biological Sciences, prof.
 (Moscow);
 Khabarov S.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Khadartseva K.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Khritinin D.F. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Khromushin V.A. – Doctor of Biological Sciences, candidate of Technical
 Sciences (Tula).
 Tsygankov B.D. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Chestnova T.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Chuchalin A.G. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow).

Editorial Council:

Ailamazyan E.K. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Saint
 Petersburg);
 Zherebtsova V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Zarubina T.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Zurnadzhyantch V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);
 Kachurin N.M. – Doctor of Technical Science, Prof. (Tula);
 Minakov E.I. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula);
 Polunina O.S. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);
 Smolenskii A.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Filatova O.E. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Surgut);
 Chamsutdinov N.U. – Doctor of Medical Science, prof. (Makhachkala);
 Chemeris N.K. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Moscow);
 Kofler Walter Wolgan – Doctor of Medical Science, prof. (Austria);
 Weidong Pan – PhD (UTS), MeD (NAAU, China), BSc (WU, China) (China).

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

РАЗДЕЛ I. КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Д.В. Бестаев, Хуссейн Э.Э. Мохамед, Эльнур М. Эльагиб, З.С. Брциева, Т.Д. Бестаева. Некоторые особенности внесуставных (экстраартикулярных) проявлений у больных ревматоидным артритом Республики Судан 6

Л.С. Шепеляева, В.А. Горохова, Л.Ю. Широкова, А.В. Снигирева, М.В. Жомова, А.А. Баранов. Динамическая трансформация отека костного мозга при шестимесячном наблюдении у больных с остеоартритом коленных суставов 12

Р.В. Майоров, Д.П. Дербенев, Е.В. Нежданова, И.В. Озерова. Оценка связи несиндромных форм дисплазии соединительной ткани и частых респираторных заболеваний у детей школьного и дошкольного возраста 16

И.Е. Никитюк, Ю.Е. Гаркавенко, М.В. Савина. Двухплатформенный метод исследования баланса нижних конечностей у детей с односторонним поражением проксимального отдела бедренной кости 19

Ф.В. Иванов. Современная тактика диагностики и лечения сепсиса (обзор литературы) 24

И.В. Фисюн, Т.А. Кузнецова, Д.Р. Борзов, А.И. Медведев. Случай гранулематоза с полиангиитом (АНЦА-ассоциированный гранулематоз) у девочки 17 лет (случай из практики) 31

Е.В. Сурвилло, Ю.А. Шувалов. Гендерные особенности репродуктивного поведения студентов 36

Д.В. Харитонов. Конституциональные особенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей 40

Е.В. Прохорова, С.А. Дунаев, А.В. Афанасьева, Ж.А. Уляшева, В.В. Борисов, И.Г. Пустохина. Выбор слепочных материалов относительно клинической ситуации и сроков хранения готовых оттисков (обзорная статья) 43

В.В. Борисов, А.В. Севбитов, Я.С. Волкова, А.В. Афанасьева, Ж.А. Уляшева. Влияние материала рабочей модели на качество изготавливаемых кап (обзор литературы) 48

И.П. Рыжова, В.М. Максимова, С.Н. Гонтарев, Д.Х. Булгакова. Анализ факторов, влияющих на качество и долговечность фиксации несъемных конструкций зубных протезов (обзор литературы) 53

О.И. Олейник, Н.А. Лунина, Е.А. Олейник, А.В. Сущенко, Е.В. Вусатая. Морфохимические аспекты индивидуальных лечебно-профилактических мероприятий при хроническом пародонтите 58

РАЗДЕЛ II. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Н.А. Фудин, Ю.Е. Вагин. Гиповентиляционные тренировки спортсменов увеличивают резервные возможности внешнего дыхания 64

А.С. Судницын, С.Н. Лунева, Е.Л. Матвеева, А.Г. Гасанова, М.Ю. Ермолаева, С.И. Бурнашов, А.Г. Михайлов. Биохимические показатели крови у больных с хроническим остеомиелитом, осложненным гепатитом С 69

В.Н. Белов, Ю.Е. Антоненков, А.В. Чернов. Эффективность стационарного этапа реабилитации после кардиохирургических вмешательств на «открытом» сердце с использованием искусственного кровообращения 74

В.Ц. Болотова, И.А. Титович, Е.Б. Шустов. Антигипоксическая и антиишемическая активность нового фумарового производного диэтилэтаноламина (экспериментальное исследование) 77

Н.А. Мокина, О.Г. Сафоничева, В.Н. Иванова, Е.Д. Мокин. Сравнительный анализ особенностей контроля бронхиальной астмы у детей при их ведении в санатории в постковидном периоде 81

А.З. Гусейнов, В.И. Федорищев. Лекарственная терапия меланомы кожи: современное состояние и перспективы (обзор литературы) 85

О.Ю. Сибилева, Н.В. Ромашкина. Эпидемиология рака легкого и роль молекулярно-гетического исследования в тераностике заболевания (краткий обзор литературы) 92

Т.В. Честнова, А.О. Меркулова. Тромбоэластография как интегральный метод исследования системы гемостаза и необходимость его применения в акушерской практике 97

Т.А. Бережнова, И.П. Мошуров, Е.А. Лунёва, К.С. Дядина, Н.Ю. Кузьменко. Совершенствование учета историй болезни пациентов с мелкоочаговым раком легкого для проведения фармакоэкономического анализа 101

Т.В. Честнова, А.С. Подшибякина. Оспа обезьян: тревожная эволюция (обзор литературы) 105

РАЗДЕЛ III. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ

Л.С. Шакирова, А.Ю. Кухарева, В.М. Еськов.
Неопределенность первого типа параметров 111
сердечно-сосудистой системы девочек Югры

П.Е. Коннов, О.В. Топазова, В.Н. Трофимов,
В.В. Еськов, И.С. Самойленко. Нейросети в 115
идентификации главных клинических призна-
ков при актиническом дерматите

РАЗДЕЛ IV. НОВОСТИ, СОБЫТИЯ
И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ, ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

Т.Н. Кожевникова, В.Г. Сапожников, 119
И.В. Кулагин. Наука о любви к пациенту

CONTENTS

Page

SECTION I. CLINICAL MEDICINE

D.V. Bestaev, Hussein E.E. Mohamed, Elnur
M. El'agib, T.D. Bestaeva. Some features of 6
extraarticular manifestations in patients with
rheumatoid arthritis of republic of the Sudan

L.S. Shepelyaeva, V.A. Gorokhova, L.Y. Shiro-
kova, A.V. Snigireva, M.V. Zhomova,
A.A. Baranov. Dynamic transformation of bone 12
marrow edema at a six-month follow-up in pa-
tients with knee osteoarthritis

R.V. Majorov, D.P. Derbenev,
E.V. Nezdanova, I.V. Ozerova. Assessment of 16
the association of non-syndromic forms of con-
nective tissue dysplasia and frequent respiratory
diseases in school and preschool children

I.E. Nikityuk, Yu.E. Garkavenko, M.V. Savina.
A two-platform method for studying the balance 19
of the lower extremities in children with unilat-
eral lesions of the proximal femur

F.V. Ivanov. Modern tactics of diagnosis and 24
treatment of sepsis (literature review)

I.V. Fisyun, T.A. Kuznetsova, D.R. Borzov,
A.I. Medvedev. Case of granulomatosis with 31
polyangiitis (ANCA-associated granulomatosis)
the girl is 17 years old (case from practice)

E.V. Survillo, Yu.A. Shuvalov. Gender features 36
of students' reproductive behavior

D.V. Kharitonov. Constitutional features of 40
peptic ulcer of the stomach and duodenum in
children

E.V. Prokhorova, S.A. Dunaev, A.V. Afanasieva,
J.A. Ulyasheva, V.V. Borisov, I.G. Pustokhina.
The choice of impression materials in relation to 43
the clinical situation and the shelf life of the fin-
ished impressions (review article)

V.V. Borisov, A.V. Sevbitov, Ya.S. Volkova, A.V.
Afanas'eva, Zh.A. Ulyasheva. Influence of the 48
material of the working model on the quality of the
manufactured mouthguards (literature review)

I.P. Ryzhova, V.M. Maksimova, S.N. Gontarev,
D.H. Bulgakova. Analysis of factors affecting 53
the quality and fixation of fixed dentures (litera-
ture review)

O.I. Oleynik, A.V. Sushchenko, E.A. Oleynik, N.A. Lunina, E.V. Wusataya. Morpho-chemical aspects of individual therapeutic and prophylactic measures for chronic periodontitis 58

SECTION II. MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

N.A. Fudin, Yu.E. Vaguine. Hypoventilation training of athletes increase the reserve capabilities of external breathing 64

A.S. Sudnitsyn, S.N. Luneva, E.L. Matveeva, A.G. Gasanova, S.I. Burnashov, A.G. Mikhailov. Biochemical blood parameters in patients with chronic osteomyelitis complicated by hepatitis C 69

V.N. Belov, Yu.E. Antonenkov, A.V. Chernov. The effectiveness of the stationary stage of rehabilitation after cardiosurgical interventions on an "open" heart using artificial blood circulation 74

V.TS. Bolotova, I.A. Titovich, E.B. Shustov. Antihypoxic and anti-ischemic activity of a new fumar derivative of diethylethanolamine (experimental study) 77

N.A. Mokina, O.G. Safonicheva, V.N. Ivanova, E.D. Mokin. Comparative analysis of the features of bronchial asthma control in children during their management in a sanatorium in the postcovid period 81

A.Z. Guseynov, V.I. Fedorishchev. Drug therapy of skin melanoma: current state and prospects (literature review) 85

O.Y. Sibileva, N.V. Romashkina. Lung cancer epidemiology and the role of molecular genetic testing in the therapy of the disease (literature review) 92

T.V. Chestnova, A.O. Merculova. Thromboelastography as an integral method of hemostasis system investigation and the necessity of its application in obstetric practice 97

T.A. Berezhnova, Moshurov I.P., E.A. Lunyova, K.S. Dyadina, N.Yu. Kuzmenko. Improving the accounting of case histories of patients with small cell lung cancer for pharmacoeconomical analysis 101

T.V. Chestnova, A.S. Podshibiakina. Monkeypox: an alarming evolution (literature review) 105

SECTION III. PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY

L.S. Shakirova, A.Yu. Kukhareva, V.M. Eskov. Uncertainty of the first type of parameters of the cardiovascular system of Yugra girls 111

P.E. Konnov, O.V. Topazova, V.N. Trofimov, V.V. Eskov, I.S. Samoilenko. Neuronnetwork for identification of main clinical parameters under actinic dermatite 115

SECTION IV. NEWS, EVENTS AND MEMORABLE DATES, LETTERS TO THE EDITOR

T.N. Kozhevnikova, V.G. Sapozhnikov, I.V. Kulagin. The science of love to the patient 119

Раздел I

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Section I

CLINICAL MEDICINE

УДК: 616.72-002.772 8 DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-6-11 EDN TWPNSN



НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВНЕСУСТАВНЫХ (ЭКСТРААРТИКУЛЯРНЫХ) ПРОЯВЛЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ РЕСПУБЛИКИ СУДАН

Д.В. БЕСТАЕВ*, ХУССЕЙН Э.Э. МОХАМЕД*, ЭЛЬНУР М. ЭЛЬАГИБ**, З.С. БРЦИЕВА*, Т.Д. БЕСТАЕВА***

*ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, 362000, Россия

**Клинический военный госпиталь, г. Хартум, Республика Судан

***Медицинский центр «МЕГА», проспект Доватора, д. 22, г. Владикавказ, 362000, Россия

Аннотация. Цель исследования – изучение частоты внесуставных проявлений ревматоидного артрита у когорты пациентов с ревматоидным артритом Республики Судан. **Материалы и методы исследования.** В исследование были включены 110 пациентов с достоверным ревматоидным артритом (ACR 1987, 2010 гг.), последовательно поступивших на стационарное лечение в клинический военный госпиталь г. Хартум. Анализ данных проводился с использованием статистического пакета (программа SPSS, версия 11). **Результаты и их обсуждение.** У 79 (72%) больных ревматоидным артритом из 110 были выявлены различные внесуставные проявления. Среди них семьдесят три пациента (92%) оказались лицами женского пола, а шесть пациентов (8%) – мужского. Средний возраст на момент исследования составил 49,2 (13,2%) года для женщин и 47,2 (11,1%) года для мужчин. Позитивными по ревматоидному фактору оказались 70 (89%) пациентов, по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду – 39 (49%). Только 5 (6%) пациентам проводилось общеклиническое исследование мочи, при этом, протеинурия не была обнаружена. Радиологические изменения были задокументированы в виде околосуставных эрозий у 33 пациентов (41%). Сорок четыре (55%) пациента имели заболевание в активной форме. Три процента наших пациентов оказались курильщиками. Только три пациента имели отягощенный анамнез по ревматоидному артриту. **Заключение.** Внесуставные проявления присутствуют у значительной части стационарных пациентов с ревматоидным артритом и обычно ассоциируется с худшим исходом заболевания. Пациенты с внесуставными проявлениями имеют высокий риск смертности, что может быть связано с осложнением самого заболевания или коморбидной патологией.

Ключевые слова: внесуставные проявления, ревматоидный артрит, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, ревматоидный фактор.

SOME FEATURES OF EXTRAARTICULAR MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS OF REPUBLIC OF THE SUDAN

D.V. BESTAEV*, HUSSEIN E.E. MOHAMED*, ELNUR M. EL'AGIB**, Z.S. BRISIEVA*, T.D. BESTAEVA***

*North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia,
Pushkinskaya str., 40, Vladikavkaz, 362000, Russia

**Clinical Military Hospital, Khartoum, Republic of Sudan

***MEGA Medical Center, Dovator Avenue, 22, Vladikavkaz, 362000, Russia

Abstract. The research purpose was to study the frequency of extraarticular manifestations (EM) of rheumatoid arthritis (RA) in a cohort of patients with RA in the Republic of Sudan. **Materials and research methods.** The study included 110 patients with significant RA (ACR 1987, 2010) who were consecutively admitted to treatment at the Military Hospital in Khartoum. Statistical programs used: SPSS program, version 11. **Results and its discussion.** In 79 (72%) patients with RA out of 110, various EPs were identified. Among them, seventy-three patients (92%) were female, and six patients (8%) were male. The mean age (SD) at the time of the study was 49.2 (13.2%) years for women and 47.2 (11.1%) years for men. Positive for rheumatoid factor (RF) were 70 (89%) patients, for antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP) - 39 (49%). Only 5 (6%) patients underwent a general clinical examination of urine, while proteinuria was not detected. Radiological changes were documented as periarticular erosions in 33 patients (41%). Forty-four (55%) patients had disease in active stage. Three percent of our patients were smokers. Only three patients had an aggravated anamnesis of RA. **Conclusions.** EM were presented in significant proportion of patients with RA and were usually associated with worst outcome. Patients with EM have a high risk of mortality, which may be associated with a complication of the disease itself or comorbid pathology.

Keywords: extraarticular manifestations, rheumatoid arthritis, ACPA, RF.

Введение. РА – ревматическое системное ауто-иммунное заболевание, характеризующееся воспалением синовиальной оболочки суставов, прогрессирующей деструкцией хрящевой и костной ткани, развитием широкого спектра внесуставных проявлений (ВП) [1,5]. Его распространенность составляет 0,5-2% среди взрослого населения, а экономические потери приближаются к таковым при ишемической болезни сердца.

Социальная значимость РА во многом определяется его негативным влиянием на функциональные возможности и трудоспособность больных. Для пациентов, страдающих РА, характерно прогрессирующее поражение суставов с выраженным ограничением способности выполнения профессиональной и непрофессиональной деятельности, а в тяжелых случаях – и возможности самообслуживания. РА наносит значительный ущерб обществу за счет ранней инвалидизации пациентов, которая, при отсутствии своевременно начатой активной терапии, может наступать в первые 5 лет от дебюта заболевания, при этом у значительного числа больных наблюдаются различные ВП [1].

Неконтролируемая активность РА может сопровождаться развитием ВП, которые являются факторами риска летальности, в первую очередь кардиоваскулярной, и тяжелых инфекционных осложнений. Именно при наличии ВП РА имеют место быстрое прогрессирование эрозивно-деструктивного процесса и более тяжелое течение болезни.

По мнению ряда авторов, в патогенезе ВП РА большое значение имеют васкулит и связанные с ним микроциркуляторные нарушения, а также повреждение тканей сенсibilизированными лимфоцитами и иммунными комплексами. Отложение иммунных комплексов в стенке сосуда приводит к повреждению эндотелия, что в свою очередь усиливает адгезию и агрегацию форменных элементов крови, а также влияет на ее вязкость.

Понимание сложности ВП и управления ими остается проблемой для клиницистов, особенно с учетом того, что эффективность лекарственной терапии ВП систематически не оценивалась в рандомизированных клинических испытаниях [3,4].

Таким образом, присоединение новых внесуставных проявлений приводит к дальнейшему ухудшению выживаемости, кроме того, ВП могут служить маркером более тяжелого течения РА, что необходимо учитывать при выборе тактики лечения [6].

На сегодняшний день точная распространенность РА в Африке неизвестна [24]. Частота конкретных проявлений ВП при РА сильно варьирует из-за отсутствия четкого определения ВП, дизайна исследования. Кроме того, не существует надежных предикторов развития ВП, хотя многие из них были предложены [8,20,25]. Они включают в себя мужской

пол, выявление общего эпитопа аллелей HLA, высокие титры по ревматоидному фактору (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), а также воздействие факторов окружающей среды – курения [7,9,13,15,18].

Цель исследования – изучение частоты внесуставных проявлений ревматоидного артрита у коргорты пациентов с РА Республики Судан.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 110 пациентов с достоверным РА (ACR 1987, 2010 гг.), последовательно поступивших на стационарное лечение в клинический военный госпиталь г. Хартум. В учреждении оказывается медицинская помощь многонациональному населению со смешанным социально-экономическим статусом. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных РА с ИПП и без него

Параметр	Больные РА n=110
Пол: м/ж	27/83
Возраст, лет, $M \pm \sigma$	49,2 $\pm$ 12,2
Длительность РА, $M \pm \sigma$	11,4 $\pm$ 7,8
Серопозитивные по РФ РФ, $M \pm \sigma$ (МЕ/мл)	89/110 (81%) 192,3 $\pm$ 237,6
Серопозитивные по АЦЦП АЦЦП, $M \pm \sigma$ (Ед/мл)	94/110 (86%) 113,1 $\pm$ 42
Степень активности по DAS28: $M \pm \sigma$	6,14 $\pm$ 1,13
Стадия РА: • I • II • III • IV	21 (19%) 43 (39%) 35 (32%) 11 (10%)
ФК: • I • II • III	32 65 13

Среди обследуемых женщин было 83 (76%), мужчин – 27 (24%). Средний возраст больных – женщин составил 47,2 $\pm$ 15,6 лет, мужчин – 44,6 $\pm$ 13,2. Длительность РА в среднем была 11,4 $\pm$ 7,8 лет. Распределение больных в зависимости от рентгенологической стадии РА было следующим: I стадия – у 21 (19%) пациентов, II – у 43 (39%), III – у 35 (32%), IV – у 11(10%). Серопозитивными по РФ оказались 81% больных, а по АЦЦП – 86%.

Всем больным определяли активность РА по индексу DAS28, уровни СРБ, АЦЦП, РФ. Сывороточную концентрацию СРБ (нормальный уровень $\leq$ 5,0 мг/л) (верхняя граница нормы 15,0 МЕ/мл) измеряли иммунонефелометрическим методом (BN ProSpec, Siemens, Германия). Ревматоидный фактор (IgM РФ) методом слайд агглютинации (ЛАТЕКС). При этом для определения СРБ использовался высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность

0,175 мг/л). Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария); верхняя граница нормы 17,0 ЕД/мл.

Рентгенография легких, кистей и дистальных отделов стоп в прямой проекции проводилась на рентгенодиагностическом комплексе CANON RADREX-I. Для подтверждения патологии легких проводилась компьютерная томография легких.

Диагностика внесуставных проявлений РА проводилась на основе тщательного изучения клинической картины, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Распознавание различных форм кожного васкулита основывалось на наличии характерных геморрагических высыпаний, дигитальных капилляритов, инфарктов ногтевого ложа, проводились консультации дерматолога. С целью выявления поражения периферических нервов по типу полинейропатии, поли- и моноеврита по показаниям проводились консультации невролога.

Внесуставные особенности включали поражение почек, определяемый как экскреция с мочой более 500 мг белка / 24 часа, клеточные цилиндры, не связанные с инфекцией.

Поражение дыхательных путей определялось как плеврит или интерстициальное заболевание легких, пневмофиброз, образование узелков в легких, подтвержденное компьютерной томографией грудной клетки с высоким разрешением. Поражение перикарда рассматривалось, если перикардит и/или выпот в перикард были зарегистрированы в истории болезни как связанные с РА.

Синдром Шегрена определялся по клиническим проявлениям: сухости глаз (ксерофтальмия) и слизистой оболочки (ксеростомия). Ревматоидные узелки (РУ) определялись как подкожные узелки диаметром ≥ 5 мм на разгибательных поверхностях конечностей и пальцев.

Гематологические изменения включали лейкопению (количество лейкоцитов $< 4 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитоз (количество тромбоцитов $> 400 \times 10^9/\text{л}$), анемию (нормохромная, гипохромная или мегалобластная). Синдром Фелти определялся, если у пациента с РА наблюдались нейтропения плюс спленомегалия, подтвержденная ультразвуком при отсутствии других причин.

Пол, длительность заболевания, позитивность по РФ, АЦЦП и курение (активное или прекращенное в течение последних 5 лет) оценивались как факторы риска развития ВП. Кроме того, мы исследовали влияние возраста, пола, РФ и наличия сопутствующих заболеваний на уровень смертности пациентов РА с ВП.

Анализ данных проводился с использованием статистического пакета (программа SPSS, версия 11). Среднее и стандартное отклонение были рассчитаны для количественных данных и пропорций для категориальных переменных. Односторонний дисперсионный анализ ANOVA и *t*-критерий использовались для

сравнения средних значений непрерывных переменных. При необходимости пропорции сравнивали с помощью теста хи-квадрат и теста Мантеля-Хензеля. Результаты считались значимыми, если значение *P* было меньше 0,05. Для оценки возможных предикторов смертности использовался многомерный логистический анализ.

Результаты и их обсуждение. У 79 (72%) больных РА из 110 были выявлены различные ВП. Среди них семьдесят три пациента (92%) оказались лицами женского пола, а шесть пациентов (8%) – мужского. Средний возраст (*SD*) на момент исследования составил 49,2 (13,2%) года для женщин и 47,2 (11,1%) года для мужчин. Позитивными по РФ оказались 70 (89%) пациентов, по АЦЦП – 39 (49%). Только 5 (6%) пациентам проводилось общеклиническое исследование мочи, при этом, протеинурия не была обнаружена. Радиологические изменения были задокументированы в виде околосуставных эрозий у 33 пациентов (41%). Сорок четыре (55%) пациента имели заболевание в активной форме.

Длительность заболевания на момент исследования представлена в табл. 2.

Таблица 2

Длительность заболевания на момент первого обращения

Количество лет	Количество пациентов (n=79) n (%)	Пол (М: Ж) n (%)	Средний (SD) возраст в годах
<1 год	11 (14%)	2:9 (18:82)	38 (15,3)
≥ 1 -5 лет	15 (19%)	1:14 (7:93)	37,5 (15,3)
> 5-10 лет	18 (23%)	1:17 (6:94)	49,2 (13,3)
> 10 лет	35 (44%)	2:33 (6:94)	51,3 (13,9)

Три процента наших пациентов оказались курильщиками. Только три пациента имели отягощенный анамнез по РА. Основные внесуставные особенности представлены в табл. 2. Анемия обнаружена у 48 пациентов (61%). Железодефицитная анемия была наиболее распространенной, ей страдали 42 (88%) пациента из 48. Нормохромной нормоцитарной анемией страдали 6 (13%) пациентов. Тромбоцитоз, считающийся реактивным на железодефицитную анемию или как маркер активности РА, был обнаружен у 13 (17%) пациентов. Лимфаденопатия была выявлена у 3 (4%) пациентов. В тоже время, синдром запястного канала диагностирован у 3 (4%) пациентов, а ревматоидные узелки присутствовали у 4 (5%). По одному проценту пациентов имели синдром Шегрена и кожный язвенный васкулит. Кроме того, у одного пациента при проведении ЭХО-кардиографии обнаружен экссудативный перикардит. Интерстициальное заболевание легких диагностировано у 5 пациентов (6%) и поражение плевры – у 6 пациентов (8%) (табл. 3).

Сопутствующие заболевания наблюдались у 22 (27%) больных (табл. 4).

Проведено моделирование множественной логистической регрессии для определения предикторов

смертности у обследуемых больных.

Таблица 3

Основные внесуставные проявления ревматоидного артрита

Внесуставное проявление	Количество пациентов (n=79) n (%)
Анемия	48 (61%)
Нормохромная нормоцитарная	6 (13%)
Железодефицитная	42 (87%)
Лейкопения	4 (5%)
Тромбоцитоз	13 (17%)
Интерстициальное поражение легких	5 (6%)
Поражение плевры	6 (8%)
Перикардиальный выпот и Синдром Фелти	1 (1%) 1 (1%)
Язвенный васкулит	1 (1%)
Синдром Шегрена	1 (1%)
Лимфаденопатия	3 (4%)
Синдром запястного канала и ревматоидные узелки (РУ)	3 (4%) 4 (5%)

Таблица 4

**Сопутствующие заболевания у пациентов
с ревматоидным артрит**

Сопутствующие заболевания	Количество Пациентов (n=79) n (%)
Туберкулез	2 (2%)
Гипертония	4 (5%)
Сахарный диабет 2 типа	9 (11%)
Ишемическая болезнь сердца	3 (4%)
Церебрально-сосудистые нарушения	3 (4%)
ХБП	1 (1%)

Поражение дыхательной системы было основным предиктором со значительной статистической ассоциацией ($P=0,0006$). Вторым предиктором смертности стал возраст пациентов, поскольку смертность оказалась выше у лиц в возрасте 50 лет и старше ($P=0,01$). Ишемическая болезнь сердца была третьим значимым ассоциированным фактором ($P=0,0004$), в то время как гендерные различия и позитивность по РФ не показали какой-либо значимой связи со смертностью ($P=0,82$, $P=0,89$ соответственно).

Частота ВП среди наших пациентов составила 72%. Это выше, чем ВП у больных РА Северной Америки (40%), но ближе к результатам проведенных исследований в Великобритании (68%) [10,14,22,24]. Анализ медицинской литературы показал, что ни одно из предыдущих исследований не изучало ВП у больных РА Республики Судан. Анемия была наиболее распространенной ВП в нашей популяции, встречающейся у 61% пациентов, тромбоцитоз – у 13%, интерстициальное заболевание легких – у 6%. Сравнивая результаты нашего исследования с похожими работами, мы сделали вывод, что железодефицитная анемия была намного выше среди наших пациентов, что можно объяснить хронической кровопотерей на фоне приема лекарственных препаратов (НПВП) или недостаточным приемом пищи, богатой железом и

белком [25]. Распространенность интерстициального заболевания легких у наших больных не отличалась от данных ряда авторов [17,22]. В то же время необходимо заметить, что мы были ограничены в проведении КТВР легких при диагностировании ИЗЛ, что реально могло снизить показатели выявления интерстициального поражения легких [2]. Лишь у небольшой части наших пациентов (6%) проводилось общеклиническое исследование мочи, что является ограничением исследования. Мы рекомендуем более частую оценку поражения почек у пациентов с РА, особенно у пациентов с длительным течением заболевания, для оценки протеинурии и цилиндрурии. Удивительно, но РУ, которые, по данным разных авторов, встречаются у 30% пациентов [17] были обнаружены только у 5% наших больных, что могло быть связано с низкой выявляемостью РУ. Синдром Шегрена был выявлен у одного пациента, кроме того, необходимо отметить, что в одном случае диагностирован синдром Фелти.

Наше исследование показало, что большинство пациентов с ВП, были серопозитивными по *ревматоидному фактору* (89% наших пациентов), и эти показатели оказались близки к результатам, полученными другими исследователями [17]. Несколько противоречивы сведения относительно того, уменьшается ли частота ВП с увеличением продолжительности заболевания. *Tureson et al.* продемонстрировали, что ВП не уменьшается в течение 10-летнего периода наблюдения [21]. Наше исследование показало аналогичный результат, поскольку наши пациенты сообщали о большем количестве ВП при большей длительности заболевания (>10 лет). Хотя курение считается фактором риска развития ВП, мы не смогли выявить значимую связь в нашем исследовании, поскольку только 3% наших пациентов были активными курильщиками.

Течение РА ассоциировано с высоким риском преждевременной смерти вследствие раннего развития сердечно-сосудистых, легочных заболеваний и злокачественных новообразований [12,16,20]. У наших пациентов выявлены следующие предикторы преждевременной смерти: поражение дыхательной системы ($P=0,0006$), возраст старше 50 лет ($P=0,01$) и заболевания сердечно-сосудистой системы ($P=0,0004$). Влияние гендерных различий на тяжесть ВП и смертность не выявлено.

Наши результаты могут отличаться от результатов, обнаруженных у пациентов западных стран, что может быть связано с различными ассоциациями человеческого *лейкоцитарного антигена (HLA)* с РА между европейскими и другими популяциями. РА в темнокожих популяции ассоциирован с *HLA DR10*, тогда как у кавказцев он ассоциирован с *HLA DR4* и *HLA DR1* [11].

Поскольку проводимое нами исследование было перекрестным, наш анализ ограничивался сведениями, задокументированными лечащим врачом. С другой стороны, эти данные максимально отражали

клинически значимые проявления. Мы рекомендуем дальнейшие перспективные исследования для определения предикторов развития ВП и исходов в нашем обществе. Кроме того, они помогут уточнить уровень смертности у пациентов с РА с ВП и без него, а также определить индивидуальные факторы риска, связанные с высокой смертностью.

Мы продемонстрировали, что ВП присутствуют у значительной части стационарных пациентов с РА и обычно ассоциируются с худшим исходом заболевания. Пациенты с ВП имеют высокий риск смертности, что может быть связано с осложнением самого заболевания или коморбидной патологией.

Установление ВП на начальном этапе заболевания способствует раннему выявлению больных с более агрессивной и быстро прогрессирующей моделью заболевания, что обеспечит выработку адекватной тактики ведения данных пациентов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Бестаев Д.В., Амирджанова В.Н., Насонов Е.Л. Исследование качества жизни больных с интерстициальным поражением легких при ревматоидном артрите // Владикавказский медико-биологический вестник. 2014. Т. 19, № 28. С. 8–13 / Bestaev DV, Amirdzhanova VN, Nasonov EL. Iccledovanie kachestva zhizni bol'nykh s interstitsial'nym porazheniem legkikh pri revmatoidnom artrite [Study of the quality of life of patients with interstitial lung damage in rheumatoid arthritis]. Vladikavkazskiy mediko-biologicheskii vestnik. 2014;19(28):8-13. Russian.
2. Бестаев Д.В., Божьева Л.А., Никонорова Н.О., Глухова С.И., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Сравнительная клинико-лабораторная и инструментальная характеристика интерстициальных изменений легких при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52, № 3. С. 277–282 / Bestaev DV, Bozh'eva LA, Nikonorova NO, Glukhova SI, Karateev DE, Nasonov EL. Sravnitel'naya kliniko-laboratornaya i instrumen-tal'naya kharakteristika interstitsial'nykh izmeneniy legkikh pri revmatoidnom artrite [Comparative clinical, laboratory and instrumental characteristics of interstitial lung changes in rheumatoid arthritis]. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2014;52(3):277-82. Russian.
3. Бестаев Д.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Системные проявления ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. 2013. Т. 51, № 1. С. 76–80 / Bestaev DV, Karateev DE, Nasonov EL. Sistemnye proyavleniya revmatoidnogo artrita [Systemic manifestations of rheumatoid arthritis]. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2013;51(1):76-80. Russian.
4. Бестаев Д.В., Конушкалиев А.А. К вопросу о системных проявлениях раннего ревматоидного артрита // Фарматека. 2021. Т. 28, № 13. С. 23–30 / Bestaev DV, Konushkaliev AA. K voprosu o sistemnykh proyavleniyakh rannego revmatoidnogo artrita [On the issue of systemic manifestations of early rheumatoid arthritis]. Farmateka. 2021;28(13):23-30. Russian.
5. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под. Ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 290–331 / Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rvmatoidnyy artrit. V kn.: Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Pod. Red. E.L. Nasonova, V.A. Nasonovoy [Rheumatoid arthritis. In: Rheumatology. National leadership. Ed. by E.L. Nasonov, V.A. Nasonova]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. Russian.
6. Моисеев С.В., Новиков П.И., Чеботарева Н.В., Рамеев В.В., Бровко М.Ю., Акулкина Л.А., Никуленкова Н.Е., Буланов Н.М., Шевцова Т.П. Внесуставные (системные) проявления ревматоидного артрита // Клиническая фармакология и терапия. 2020. Т. 29, № 1. С. 53–60 / Moiseev SV, Novikov PI, Chebotareva NV, Rameev VV, Brovko MYu, Akulkina LA, Nikulenkova NE, Bulanov NM, Shevtsova TP. Vnesustavnye (sistemnye) proyavleniya revmatoidnogo artrita [Extra-articular (systemic) manifestations of rheumatoid arthritis]. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2020;29(1):53-60. Russian.
7. Alarcón G.S. The influence of sex on the frequency of erosive disease and extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis: comment on the article by Weyand et al // Arthritis Rheum. 1999. Vol. 42, N3. P. 587–588 / Alarcón GS. The influence of sex on the frequency of erosive disease and extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis: comment on the article by Weyand et al. Arthritis Rheum. 1999;42(3):587-8.
8. Bongartz T., Cantaert T., Atkins S.R., Harle P., Myeers J.L., Turesson C., Ryu J.H., Baeten D., Matteson E.L. Citrullination in extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis // Rheumatol (Oxford) 2007. Vol. 46, N1. P. 70–75 / Bongartz T, Cantaert T, Atkins SR, Harle P, Myeers JL, Turesson C, Ryu JH, Baeten D, Matteson EL. Citrullination in extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. Rheumatol (Oxford) 2007;46(1):70-5.
9. Calgüneri M., Ureten K., Akif Öztürk M., Onat A.M., Ertenli I., Kiraz S., Akdoğan A. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: results of a university hospital of 526 patients in Turkey // Clin Exp Rheumatol. 2006. Vol. 24, N3. P. 305–308 / Calgüneri M, Ureten K, Akif Öztürk M, Onat AM, Ertenli I, Kiraz S, Akdoğan A. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: results of a university hospital of 526 patients in Turkey. Clin Exp Rheumatol. 2006;24(3):305-8.
10. Carmona L., González-Alvaro I., Balsa A., Angel Belmonte M., Tena X., Sanmartí R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity // Ann Rheum Dis. 2005. Vol. 62. P. 897–900 / Carmona L, González-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmartí R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. Ann Rheum Dis. 2005;62:897-900.
11. Dieye A., Diallo S., Dialta M., Thiam A., Ndiaye R., Bao O., Sarthou L. Identification of HLA-DR alleles for susceptibility to rheumatoid polyarthritis in Dakar Med, 1997. P. 111–113 / Dieye A, Diallo S, Dialta M, Thiam A, Ndiaye R, Bao O, Sarthou L. Identification of HLA-DR alleles for susceptibility to rheumatoid polyarthritis in Dakar Med; 1997.
12. Gabriel S.E., Crowson C.S., Kremers H.M., Doran M.F., Turesson C., O'Fallon W.M., Matteson E.L. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years // Arthritis Rheum. 2003. Vol. 48, N1. P. 54–58 / Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, Matteson EL. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. Arthritis Rheum. 2003;48(1):54-8.
13. Gossec L., Baro-Riba J., Bozonnet M.C., Dauràs J.P., Sany J., Eliaou J.F., Combe B. Influence of sex on disease severity in patients with rheumatoid arthritis // J Rheumatol. 2005. Vol. 32, N8. P. 1448–1451 / Gossec L, Baro-Riba J, Bozonnet MC, Dauràs JP, Sany J, Eliaou JF, Combe B. Influence of sex on disease severity in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2005;32(8):1448-51.
14. Hochberg M.C., Johnston S.S., John A.K. The incidence and prevalence of extra-articular and systemic manifestations in a cohort of newly-diagnosed patients with rheumatoid arthritis between 1999 and 2006 // Curr Med Res Opin. 2008. Vol. 24, N2. P. 469–480 / Hochberg MC, Johnston SS, John AK. The incidence and prevalence of extra-articular and systemic manifestations in a cohort of newly-diagnosed patients with rheumatoid arthritis between 1999 and 2006. Curr Med Res Opin. 2008;24(2):469-80.
15. Kinoshita M., Aotsuka S., Yokohari R. Cross-reactive rheumatoid factors in rheumatoid arthritis with extra-articular disease // Clin Exp Immunol. 1990. Vol. 79, N1. P. 72–77 / Kinoshita M, Aotsuka S, Yokohari R. Cross-reactive rheumatoid factors in rheumatoid arthritis with extra-articular disease. Clin Exp Immunol. 1990;79(1):72-7.
16. Lindqvist E., Saxne T., Geborek P., Eberhardt K. Ten-year outcome in a cohort of patients with early rheumatoid arthritis: health status, disease process, and damage // Ann Rheum Dis. 2002. Vol. 61. P. 1055–1159 / Lindqvist E, Saxne T, Geborek P, Eberhardt K. Ten-year outcome in a cohort of patients with early rheumatoid arthritis: health status, disease process, and damage. Ann Rheum Dis. 2002;61:1055-159.
17. Prevoo M.L., van't Hof M.A., Kuper H.H., van Leeuwen M.A.,

van de Putte L.B., van Riel P.L. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts // *Arthritis Rheum.* 1995. Vol. 38, N1. P. 44–48 / Prevo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44-8.

18. Roudier J. HLA-DRB1 genes and extraarticular rheumatoid arthritis // *Arthritis Res Ther.* 2006. Vol. 8, N1. P. 103 / Roudier J. HLA-DRB1 genes and extraarticular rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(1):103.

19. Turesson C., Jacobsson J., Bergström U. Extraarticular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality // *Rheumatol.* 1999. Vol. 38, N7. P. 668–674 / Turesson C, Jacobsson J, Bergström U. Extraarticular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatol.* 1999;38(7):668-74.

20. Turesson C., Jacobsson L., Bergström U., Truedsson L., Sturfelt G. Predictors of extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis // *Scand J Rheumatol.* 2000. Vol. 29, N6. P. 358–364 / Turesson C, Jacobsson L, Bergström U, Truedsson L, Sturfelt G. Predictors of extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2000;29(6):358-64.

21. Turesson C., McClelland R.L., Christianson T.J., Matteson E.L. No decrease over time in the incidence of vasculitis or other extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis: results from a community-based study // *Arthritis Rheum.* 2004. Vol. 50, N11. P. 3729–3731 / Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. No decrease over time in the incidence of vasculitis or other extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis: results from a community-based study. *Arthritis Rheum.*

2004;50(11):3729-31.

22. Turesson C., O'Fallon W.M., Crowson C.S., Gabriel S.E., Matteson E.L. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community-based cohort of patients with rheumatoid arthritis // *J Rheumatol.* 2002. Vol. 29, N1. P. 62–67 / Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29(1):62-7.

23. Turesson C., Weyand C.M., Matteson E.L. Genetics of rheumatoid arthritis: Is there a pattern predicting extraarticular manifestations? // *Arthritis Rheum.* 2004. Vol. 51, N5. P. 853–863 / Turesson C, Weyand CM, Matteson EL. Genetics of rheumatoid arthritis: Is there a pattern predicting extraarticular manifestations? *Arthritis Rheum.* 2004;51(5):853-63.

24. Usenbo A., Kramer V., Young T., Musekiwa A. Prevalence of arthritis in Africa: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One* 2015. Vol. 10. P. e0133858 / Usenbo A, Kramer V, Young T, Musekiwa A. Prevalence of arthritis in Africa: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0133858.

25. Young A., Koduri G. Extraarticular manifestations and complications of rheumatoid arthritis // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007. Vol. 21, N5. P. 907–927 / Young A, Koduri G. Extraarticular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(5):907-27.

Библиографическая ссылка:

Бестаев Д.В., Хуссейн Э.Э. Мохамед, Эльнур М. Эльагиб, Брсиева З.С., Бестаева Т.Д. Некоторые особенности внесуставных (экстраартикулярных) проявлений у больных ревматоидным артритом Республики Судан // *Вестник новых медицинских технологий.* 2023. №2. С. 6–11. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-6-11. EDN TWPNSN.

Bibliographic reference:

Bestaev DV, Hussein EE Mohamed, Elnur M El'agib, Brtsieva ZS, Bestaeva TD. Nekotorye osobennosti vnesustavnykh (ekstraartikulyarnykh) proyavleniy u bol'nykh revmatoidnym artritom Respubliki Sudan [Some features of extraarticular manifestations in patients with rheumatoid arthritis of Republic of the Sudan]. *Journal of New Medical Technologies.* 2023;2:6-11. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-6-11. EDN TWPNSN. Russian.

**ДИНАМИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ ОТЕКА КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ШЕСТИМЕСЯЧНОМ НАБЛЮДЕНИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ**

Л.С. ШЕПЕЛЯЕВА, В.А. ГОРОХОВА, Л.Ю. ШИРОКОВА, А.В. СНИГИРЕВА, М.В. ЖОМОВА, А.А. БАРАНОВ

*ФГБОУ ВО «Ярославский Государственный Медицинский Университет» Минздрава РФ,
ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, 150000, Россия*

Аннотация. Цель исследования – в данной статье рассматривается трансформация изменений в субхондральной кости по результатам магнитно-резонансного томографического исследования и их взаимосвязь с динамикой массы тела у пациентов с остеоартритом коленных суставов и коморбидным ожирением 1-3 степени при шестимесячном наблюдении. **Материалы и методы исследования.** Было обследовано 72 пациента с диагнозом остеоартрит коленных суставов I-III рентгенологической стадии по Kellgren-Lawrence. Пациенты наблюдались в течение одного осенне-зимнего периода, получали стандартную терапию с приемом нестероидных противовоспалительных средств по требованию и медленнодействующих симптом-модифицирующих препаратов на основе хондроитина сульфата. Во время мониторинга больным не рекомендовались специальные разгрузочные диеты из-за их возможного негативного влияния на обмен костной ткани. Исходно наблюдаемые пациенты были распределены в три группы по рентгенологическим показателям и индексу массы тела. Результатом исследования явилось убедительное доказательство негативного факта возрастания отека костного мозга при увеличении массы тела у больных с остеоартритом. Вместе с тем, снижение массы тела не приводило к существенным позитивным изменениям в субхондральной кости по сравнению с группой с неизменной массой тела. **Заключение.** Таким образом из трех возможных вариантов динамики массы тела именно ее нарастание сопровождается негативным воздействием на внутреннюю структуру коленного сустава.

Ключевые слова: остеоартрит, коленный сустав, ожирение, магнитно-резонансная томография, отек костного мозга.

DYNAMIC TRANSFORMATION OF BONE MARROW EDEMA AT A SIX-MONTH FOLLOW-UP IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

L.S. SHEPELYAEVA, V.A. GOROKHOVA, L.Y. SHIROKOVA, A.V. SNIGIREVA, M.V. ZHOMOVA, A.A. BARANOV

Federal State Budget Educational Organization of High Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Revolutsiionnaya str., 5, Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract. The purpose of the study – this article discusses the transformation of changes in the subchondral bone according to the results of magnetic resonance imaging and their relationship with the dynamics of body weight in patients with osteoarthritis of the knee joints and comorbid obesity 1-3 degrees at six-month follow-up. **Materials and methods of research.** 72 patients were examined with a diagnosis of osteoarthritis of the knee joints of the I-III radiological stage according to Kellgren-Lawrence. Patients were observed during one autumn-winter period, received standard therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs on demand and slow-acting symptom-modifying drugs based on chondroitin sulfate. During monitoring, patients were not recommended special fasting diets because of their possible negative impact on bone metabolism. Initially observed patients were divided into three groups according to X-ray parameters and body mass index. The result of the study was a convincing proof of the negative fact of an increase in bone marrow edema with an increase in body weight in patients with osteoarthritis. At the same time, the decrease in body weight did not lead to significant positive changes in the subchondral bone compared to the group with unchanged body weight. **Conclusion.** Thus, of the three possible variants of the dynamics of body weight, it is its increase that is accompanied by a negative impact on the internal structures of the knee joint.

Key words: osteoarthritis, knee joint, obesity, magnetic resonance imaging, bone marrow edema.

Актуальность. Остеоартрит коленного сустава – это сложное заболевание периферических суставов с множеством факторов риска с относительно медленным прогрессом заболевания [8]. Существует несколько терапевтических способов контролировать боль и инвалидность, но почти ни один из них не является определенным лечением [9]. Результаты последних проводимых эпидемиологических исследований свидетельствуют о росте распространенности остеоартрита среди жителей России и большей частоте выявления быстропрогрессирующих форм [4]. Изменение дефиниции *остеоартрита* (ОА) от воспалительно-дегенеративного заболевания собственно хряща к органному поражению сустава, включающему костную ткань, связочный аппарат, а также суставные

и внесуставные мягкие ткани [1], предъявляет новые требования к определению участия нехрящевых структур в патогенезе этого заболевания. Особенно актуальной современная парадигма представляется для основных крупных, несущих двигательную нагрузку, коленных и тазобедренных суставов. И если динамика деградации хряща тщательно исследована, в том числе и при различных методах медицинского воздействия, то поражение субхондральной кости в виде *отека* (повреждения) *костного мозга* (ОКМ) при остеоартрите коленного сустава остается в зоне недостаточного внимания научных исследований. Отек костного мозга – это описательный термин, который определяет специфическую картину *магнитно-резонансной томографии* (МРТ), которую можно наблюдать в ряде

клинических случаев, которые часто характеризуются болью в качестве основного симптома, но демонстрируют значительные различия с точки зрения гистопатологических результатов, причинных механизмов и прогноза [13]. ОКМ является областью высокой метаболической активности с экспрессией генов, участвующих в развитии нейронов, боли, обновлении внеклеточного матрикса, формировании хрящей/костей и ангиогенезе [10]. Его присутствие связано с болью, ухудшением дегенерации хряща, внутрисуставной патологией и необходимостью замены сустава в будущем. При отсутствии признаков реактивных поражений или острых травм в анамнезе лечение ОКМ должно проводиться параллельно с остеоартритом [11]. Учитывая то, что снижение массы тела является абсолютно доказанной клинической рекомендацией по изменению образа жизни для больных ОА коленных суставов [7], изучение связи между динамикой массы тела и выраженностью отека костного мозга коленных суставов представляет особую актуальность.

Цель исследования – исследование клинической значимости присутствия и выраженности отека костного мозга у больных с I-III рентгенологическими стадиями по *Kellgren-Lawrence* остеоартрита коленных суставов при одновременном (односезонном) шестимесячном наблюдении в соотношении с динамикой массы тела пациентов.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 72 пациента (64 женщины и 8 мужчин в возрасте 59,0±8,8 года) с диагнозом остеоартрит коленных суставов I-III рентгенологической стадии по *Kellgren-Lawrence*. Диагноз был подтвержден клинически и диагностически, с помощью метода МРТ исследования. Все пациенты удовлетворяли диагностическим критериям ОА Американской коллегии ревматологов *American College of Rheumatology (ACR)*. Пациенты наблюдались в течение шести месяцев одного осенне-зимнего периода. Во время всего исследования больным не рекомендовались специальные разгрузочные диеты из-за их возможного негативного влияния на обмен костной ткани. С пациентами проводились индивидуальные беседы о пользе здорового образа жизни, снижения суточного калоража пищи за счет уменьшения потребления простых углеводов и умеренного увеличения физических нагрузок (30-минутная ходьба по ровной местности, «скандинавская» ходьба). Все пациенты получали стандартную терапию с приемом нестероидных противовоспалительных средств по требованию (парацетамол 0,5 г в сутки или мелоксикам 15 мг в сутки внутрь) и медленнодействующих симптом-модифицирующих препаратов на основе хондроитина сульфата. Стандартное обследование включало оценку клинических параметров – рост, масса тела, индекс массы тела; лабораторных показателей – общий анализ крови (отношение нейтрофилов/лимфоциты), глюкоза, мочевая кислота, холестерин, триглицериды, С-реактивный белок (СРБ). Суставной статус оценивали по *визуальной аналоговой шкале*

(ВАШ) боли и функциональному индексу WOMAC [5]. МРТ исследование осуществлялось на компьютерном томографе высокой мощности *Siemens 1,5 Тесла* в трех режимах *T1*, *T2* и *PD* и трех проекциях с жироподавлением в положении лежа на спине дважды с интервалом в шесть месяцев. Отличительной чертой поражения костного мозга является область пониженной интенсивности сигнала на *T1*-взвешенной МРТ с соответствующей областью повышенной интенсивности сигнала на *T2*-взвешенной МРТ [12]. Коленный сустав находится в слегка согнутом состоянии при небольшой наружной ротации ноги (15-20°). Оценку отека костного мозга проводили по факту наличия, количества очагов, а также их расположение и суммарному объему поражения [3].

В исследование включали больных с оценкой суставной боли по ВАШ не менее 40 мм, которым не применялись внутрисуставные введения глюкокортикоидных препаратов в течение трех месяцев до включения в исследование.

Основными критериями исключения были возраст пациентов моложе 45 и старше 76 лет; 0 и 4 стадии остеоартрита коленных суставов по *Kellgren-Lawrence*. Статистическую обработку проводили с применением программы *Statistica 10* с использованием *t*-критерия Стьюдента и непараметрических критериев Вилкоксона и Манн-Уитни, Хи-квадрата [2]. За уровень достоверной значимости различий принимали $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Исходно из 72 наблюдаемых больных I рентгенологической стадия была у 25 (34,7%) пациентов, II – у 34 (47,2%), III – у 13 (18%). Средний индекс массы тела (ИМТ) составил $30,8 \pm 4,5$ кг/м². Нормальная масса тела отмечена в 7 (9,7%) случаях (ИМТ=23,5(22,8;24,1) кг/м². Избыточная масса тела зафиксирована у 26 (36,1%) больных (ИМТ=27,4(26,7;28,7) кг/м². Ожирение I и II степени выявлено у 23 (31,9%) (ИМТ=32,0(30,8;33,1) кг/м²) и 16 (22,2%) наблюдаемых (ИМТ = 36,4(35,7;38,7) кг/м². Таким образом нормальная и избыточная масса тела была у 46% больных, ожирение – у 54%. По истечении полугодового периода все 72 (100%) испытуемых завершили участие в исследовании. Данные о динамике массы тела представлены в табл. 1. Все пациенты были рандомизированы в три группы: стабильная масса тела с изменением массы тела менее, чем на 2 кг; группы снижения и увеличения массы тела с динамикой массы тела более 2 кг.

Исходные значения массы тела и ИМТ во всех трех группах не различались. Через 6 месяцев в группе снижения массы тела наблюдалось снижение медианы на 7,5 кг (парный критерий Вилкоксона=3,5, $p=0,0004$), а в группе увеличения – возрастание на 4 кг (парный критерий Вилкоксона=3,62, $p=0,0003$).

Изначально отсутствие ОКМ было зафиксировано у 10 (25,6%) человек первой группы, у 3 (18,7%) второй и 3 (17,6%) третьей группы (всего 16 случаев). Различия по критерию Хи-квадрат между группами не были достоверными. Через 6 месяцев отсутствие

ОКМ было отмечено в 14 наблюдениях. В группе стабильной массы тела ОКМ отсутствовал у тех же 10 (25,6%) человек. В группе снижения массы тела таких наблюдений стало 4 (25%), а в группе повышения массы тела они полностью исчезли (0%) (Хи-квадрат=19,78, $p=0,0000$). Т.е. через 6 месяцев наблюдения число случаев ОКМ в группе нарастания массы тела стало максимально большим (100%) и стало достоверно отличаться не только от исходных значений, но и от показателей в группах стабильной или сниженной массы тела (Хи-квадрат=28,5, $p=0,0000$). Количество очагов к завершению шестого месяца в группе больных с увеличением массы тела было достоверно больше, чем у лиц с уменьшением массы тела ($Z=2,4$, $p=0,02$). Данные о динамике ОКМ в группах с различной динамикой массы тела представлены в табл. 2.

Таблица 1

Шестимесячная динамика массы тела больных остеоартритом

Показатель	Стабильная масса тела (± 2 кг)	Снижение массы тела (≤ 2 кг)	Увеличение массы тела (≥ 2 кг)
Количество больных	39 (54,2%)	16 (22,2%)	17 (23,6%)
ИМТ исходный (кг/м ²)	29,7 (27,2;32,8)	32,3 (27,9;35,7)	30,8 (26,9;34,4)
Масса тела исходная (кг)	80 (74;96)	85,3 (82,5;96,5)	80 (75;95)
Масса тела Через 6 месяцев (кг)	80 (74;96)	80 (71;80)	94 (80;100) 1-3 NS
Динамика массы тела (кг)	0	-7,5 (3;11,5) 1-2 ($Z=-5,7$, $p=0,000$)	4 (3;5) 1-3 ($Z=5,8$, $p=0,000$) 2-3 ($Z=-4,9$, $p=0,000$)

Таблица 2

Отек костного мозга при остеоартрите коленных суставов при различной динамике массы тела

Показатель	Стабильная масса тела (± 2 кг)	Снижение массы тела (≤ 2 кг)	Увеличение массы тела (≥ 2 кг)
Отсутствие ОКМ исходно	10 (25,6%)	3 (18,7%)	3 (17,6%)
Отсутствие ОКМ ч/з 6 мес.	10 (25,6%)	4 (25%)	0 (0%)
Количество очагов исходно	2 (0;4)	1,5;2)	2 (1;4)
Количество очагов ч/з 6 мес.	2 (0;5)	1 (0,5;2,5)	3 (2,4) 3-2 ($Z=2,4$, $p=0,02$)
ОКМ исходно (см ³)	0,56 (0,02;5,14)	0,77 (0,16;8,9)	0,53 (0,2;8,90)
ОКМ ч/з 6 месяцев (см ³)	1,19 (0,8;3,2)	0,63 (0,04;1,98)	2,42 (0,6;14,7)

Общий объем ОКМ у больных ОА коленных суставов в целом по группе при шестимесячном наблюдении достоверно не изменялся (от 0,66(0,04;7,2) до 1,21(0,13;7,53), $Z=1,7$, $p=0,08$). Однако в группе повышения массы тела он достоверно возрастал ($Z=2,07$, $p=0,04$). Таким образом, повышение массы тела сопровождалось уменьшением случаев наличия ОКМ, числа очагов ОКМ и объема ОКМ. При завершении наблюдения больные во всех трех группах не различались в

оценке боли по ВАШ. В группе стабильной массы тела она составила 36,5 (25,48) мм, при снижении массы тела – 42 (30;51,5) мм, при увеличении массы тела – 45 (40;50) мм. Концентрация СРБ исходно составила в группах 1,77, 1,74 и 1,62 мг/л. Через 6 месяцев изменения в группах были незначительными и составили +0,12 (+6,8%), -0,15 (-8,6%) и +0,28 мг/л (+17,3%).

Таблица 3

Концентрации hs С-РБ в крови в зависимости от объема ОКМ

Значения	hs СРБ (мг/л)	Критерий Манн-Уитни
1 - ОКМ до 1 см ³	1,5 (0,46;2,9)	1-2 NS
2 - ОКМ от 1 до 10 см ³	1,75 (0,6;4)	1-3 NS
3 - ОКМ более 10 см ³	1,3 (0,7;1,9)	2-3 $Z=0,82$, $P=0,41$

Как следует из приведенных данных концентрация hs С-РБ в крови 73 больных ОА не имела достоверных различий в зависимости от объема ОКМ, хотя медианные средние значения были максимальными в группе с ОКМ более 10 см³.

Термин ОКМ вошел во врачебную практику после появления МРТ исследований. Он сопровождается травматическое повреждение костной ткани как при прямых травмах, так и чрезмерных ударных нагрузках (например, марафонский бег). Несмотря на растущий интерес к поражению костного мозга при множественных патологических состояниях, они остаются спорными не только из-за все еще неизвестной роли в этиопатологических процессах, но и с точки зрения клинического воздействия и лечения [14]. ОКМ при ОА, кроме механического воздействия, может быть дополнительно обусловлен проникновением синовиальной жидкости с кислым рН в костную ткань через поврежденный хрящ (при дегенерации хряща 3-4 стадии по Stoller). Результатом проведенного исследования явилось убедительное доказательство негативного факта возрастания отека костного мозга при увеличении массы тела у наблюдаемых пациентов с остеоартритом. Большая величина боли в данной группе больных не достигла статистической значимости. Вместе с тем, снижение массы тела не приводило к существенным позитивным изменениям по сравнению с группой с неизменной массой тела, что, возможно, связано в первую очередь с мягкими диетическими рекомендациями для людей с ожирением. Кроме того, потеря массы тела теоретически должна снижать ударные нагрузки, но существенное возрастание физической активности может вызывать повреждение суставов и усиление ОКМ, особенно в условиях снижения сил мышц колена [6]. Теоретически связь интенсивности ОКМ с изменением массы тела не может носить одностороннего характера. Например, увеличение массы тела может увеличивать ударную нагрузку на коленный сустав, но снижение физической активности может нивелировать возможное увеличение ОКМ. При этом первичный момент патологических

изменений остался не ясным. С одной стороны, нарастание ОКМ, сопровождаясь увеличением боли, могло приводить к снижению функциональности коленного сустава, ограничению общей подвижности с последующим нарастанием ожирения. С другой стороны, сам по себе набор массы тела мог проявляться возрастанием статического напряжения и дальнейшим повреждением сустава как органа. Поэтому, будущие исследования ОКМ будут обязательными для лучшего лечения различных патологий и определения соответствующих стратегий лечения [15].

Заключение. Из трех возможных вариантов динамики массы тела, именно ее нарастание сопровождается негативным воздействием на внутренние структуры коленного сустава, выявляемым по нарастанию трабекулярного отека костного мозга уже в течение шести месяцев наблюдения.

Литература / References

1. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение // Современная ревматология. 2019. Т. 13, №2. С. 9–21 / Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. Modern Rheumatology Journal. 2019;13(2):9–21. Russian.
2. Вуколов Э.А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов Statistica и Excel. М.: Форум, 2008. 464 с. / Vukolov EA. Osnovy statisticheskogo analiza. Praktikum po statisticheskim metodam i issledovaniyu operatsiy s ispol'zovaniem paketov Statistica i Excel. [Fundamentals of statistical analysis. Workshop on statistical methods and operations research using packages of Statistica and Excel]. M.: Forum; 2008. Russian.
3. Фетисов В.А., Кулинкович К.Ю. МРТ-диагностика отека костного мозга и его значение в судебно-медицинской оценке повреждений костей и суставов // Судебно-медицинская экспертиза. 2017. Т. 60, №3. С. 50–56 / Fetisov VA, Kulinkovich KYu. MRT-diagnostika otoka kostnogo mozga i ego znachenie v sudebno-meditsinskoy otsenke povrezhdeniy kostey i sustavov [MRT diagnostics of bone marrow edema and its significance for the forensic medical evaluation of the injuries to bones and articulations]. Sudebno-Meditsinskaya Ekspertiza. 2017;60(3):50–6. Russian.
4. Цвингер С.М., Говорин А.В., Романова Е.Н., Портянникова О.О. Частота остеоартрита и особенности коморбидного фона у пациентов, обращающихся за медицинской помощью по поводу болей в суставах // Профилактическая медицина. 2021. Т. 24, №1. С. 67–72 / Zwinger SM, Govorin AV, Romanova EN, Portyannikova OO. The incidence of osteoarthritis and features of the comorbid background in patients seeking medical help for joint pain. Profilakticheskaya Meditsina. 2021;24(1):67–72. Russian.
5. Bellamy N., Buchanan W.W., Goldsmith C.H., Campbell J., Stitt L.W. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee // J Rheumatol. 1988. Vol. 15, N12. P. 1833–1840 / Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. J Rheumatol. 1988;15(12):1833–40.

6. Migliorini F., Pintore A., Torsiello E. Intensive Physical Activity Increases the Risk of Knee and Hip Arthroplasty: A Systematic Review // Sports Med Arthrosc Rev. 2022. Vol. 30, N2. P. 111–116. DOI: 10.1097/JSA.0000000000000340 / Migliorini F, Pintore A, Torsiello E. Intensive Physical Activity Increases the Risk of Knee and Hip Arthroplasty: A Systematic Review. Sports Med Arthrosc Rev. 2022;30(2):111–6. DOI: 10.1097/JSA.0000000000000340.
7. Zhaoli Dai. A literature review on plant-based foods and dietary quality in knee osteoarthritis // Eur. J. Rheumatol. 2022. DOI: 10.5152/eurjrheum.2022.21134 / Zhaoli Dai. A literature review on plant-based foods and dietary quality in knee osteoarthritis. Eur. J. Rheumatol. 2022. DOI: 10.5152/eurjrheum.2022.21134.
8. Hussain S.M., Neilly D.W., Baliga S., Patil S., Meek R. Scott. Knee osteoarthritis: a review of management options // Med J. 2016. Vol. 61, N1. P. 7–16. DOI: 10.1177/0036933015619588 / Hussain SM, Neilly DW, Baliga S, Patil S, Meek R. Scott. Knee osteoarthritis: a review of management options. Med J. 2016;61(1):7–16. DOI: 10.1177/0036933015619588.
9. Alireza Sadeghi, Zahra Abbaspour Rad, Behnam Sajedi, Amir Hossein Heydari, Samira Akbarieh, Behzad Jafari. Effect of weight losing on the clinical status improvement of patients with knee osteoarthritis // Reumatol Clin (Engl Ed). 2019. Vol. 15, N2. P. 73–76. DOI: 10.1016/j.reuma.2017.06.016 / Alireza Sadeghi, Zahra Abbaspour Rad, Behnam Sajedi, Amir Hossein Heydari, Samira Akbarieh, Behzad Jafari. Effect of weight losing on the clinical status improvement of patients with knee osteoarthritis. Reumatol Clin (Engl Ed). 2019;15(2):73–6. DOI: 10.1016/j.reuma.2017.06.016.
10. Kuttapitiya A., Assi L., Laing K. Microarray analysis of bone marrow lesions in osteoarthritis demonstrates upregulation of genes implicated in osteochondral turnover, neurogenesis and inflammation // Annals of the Rheumatic Diseases. 2017. Vol. 76. P. 1764–1773 / Kuttapitiya A, Assi L, Laing K. Microarray analysis of bone marrow lesions in osteoarthritis demonstrates upregulation of genes implicated in osteochondral turnover, neurogenesis and inflammation. Annals of the Rheumatic Diseases. 2017;76:1764–73.
11. Akhavan, Sam M.D., Martinkovich Stephen C. M.D., Kasik Connor D.O., DeMeo, Patrick J. M.D. Bone Marrow Edema, Clinical Significance, and Treatment Options: A Review // Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2020. Vol. 28, Issue 20. P. e888–e899. DOI: 10.5435/JAOS-D-20-00142 / Akhavan, Sam MD, Martinkovich Stephen C MD, Kasik Connor DO, DeMeo Patrick J. MD. Bone Marrow Edema, Clinical Significance, and Treatment Options: A Review. Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2020;28(20):e888–99. DOI: 10.5435/JAOS-D-20-00142.
12. Collins Jason A. Bone marrow edema: chronic bone marrow lesions of the knee and the association with osteoarthritis // Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases. 2016. Vol. 74, N1. P. 24 / Collins Jason A. Bone marrow edema: chronic bone marrow lesions of the knee and the association with osteoarthritis. Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases. 2016;74(1):24.
13. Manara M., Varenna M. A clinical overview of bone marrow edema // Reumatismo. 2014. Vol. 66, N2. P. 184–196. DOI: 10.4081/reumatismo.2014.790 / Manara M, Varenna M. A clinical overview of bone marrow edema. Reumatismo. 2014;66(2):184–96. DOI: 10.4081/reumatismo.2014.790.
14. Kon E., Ronga M., Filardo G., Farr J., Madry H., Milano G., Andriolo L., Shabshin N. Bone marrow lesions and subchondral bone pathology of the knee // Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2016. Vol. 24, N6. P. 1797–1814. DOI: 10.1007/s00167-016-4113-2 / Kon E, Ronga M, Filardo G, Farr J, Madry H, Milano G, Andriolo L, Shabshin N. Bone marrow lesions and subchondral bone pathology of the knee. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2016;24(6):1797–814. DOI: 10.1007/s00167-016-4113-2.
15. Ignacio Dallo, Rachel M. Frank, Hannah Bradsell, Ivan Saenz, William Murrel. A review of bone marrow lesions in the arthritic knee and description of a technique for treatment // The Journal of Cartilage & Joint Preservation. 2021. Vol. 1, Issue 3. P. 100021 / Ignacio Dallo, Rachel M. Frank, Hannah Bradsell, Ivan Saenz, William Murrel. A review of bone marrow lesions in the arthritic knee and description of a technique for treatment. The Journal of Cartilage & Joint Preservation. 2016;1(3):100021.

Библиографическая ссылка:

Шепеляева Л.С., Горохова В.А., Широкова Л.Ю., Снигирева А.В., Жомова М.В., Баранов А.А. Динамическая трансформация отека костного мозга при шестимесячном наблюдении у больных с остеоартритом коленных суставов // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №2. С. 12–15. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-12-15. EDN FVOILL.

Bibliographic reference:

Shepelyaeva LS, Gorokhova VA, Shirokova LY, Snigireva AV, Zhomova MV, Baranov AA. Dinamicheskaya transformatsiya otoka kostnogo mozga pri shestimesyachnom nablyudenii u bol'nykh s osteoartritom kolennykh sustavov [Dynamic transformation of bone marrow edema at a six-month follow-up in patients with knee osteoarthritis]. Journal of New Medical Technologies. 2023;2:12–15. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-12-15. EDN FVOILL. Russian.



ОЦЕНКА СВЯЗИ НЕСИНДРОМНЫХ ФОРМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ЧАСТЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Р.В. МАЙОРОВ*, Д.П. ДЕРБЕНЕВ**, Е.В. НЕЖДАНОВА*, И.В. ОЗЕРОВА*

*ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России,
ул. Советская, д. 4, г. Тверь, 170100, Россия

**ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», ул. Шарикоподшипниковская, д. 4, г. Москва, 115088, Россия

Аннотация. Цель работы. Оценить связь между клиническими проявлениями несиндромных форм дисплазии соединительной ткани с частыми респираторными заболеваниями у детей школьного и дошкольного возраста. **Материалы и методы исследования.** Для решения поставленной задачи дополнительно были обследованы 1154 детей. Из них к дошкольному возрасту были отнесены 320 человек, к младшему школьному – 443, к старшему школьному возрасту – 390 обследованных. Степень выраженности дисплазии соединительной ткани оценивалась с помощью диагностических критериев Милковской-Димитровой. В ходе проведенного исследования выполнено сравнение частоты респираторных заболеваний с наличием признаков соединительнотканной дисплазии. **Результаты и их обсуждение.** В ходе проведенного исследования выявлено, что дети с отсутствием проявлений дисплазии соединительной ткани и с умеренными проявлениями дисплазии в выделенных возрастных группах не имели статистически значимых различий в частоте респираторных заболеваний. На указанные 2 группы приходится подавляющее большинство обследованных – 97%. И только у 3% обследованных, имеющих выраженные проявления дисплазии соединительной ткани по критериям, предложенным Милковской-Димитровой, зафиксировано статистически значимое увеличение частоты респираторных инфекций. **Выводы.** В подавляющем числе случаев частота респираторных заболеваний у детей школьного и дошкольного возрастов не имеет связи с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани.

Ключевые слова: часто болеющие дети, дисплазия соединительной ткани.

ASSESSMENT OF THE ASSOCIATION OF NON-SYNDROMIC FORMS OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AND FREQUENT RESPIRATORY DISEASES IN SCHOOL AND PRESCHOOL CHILDREN

R.V. MAJOROV*, D.P. DERBENEV**, E.V. NEZDANOVA*, I.V. OZEROVA*

*Tver State Medical University, Sovetskaia 4, Tver, 170100, Russia

**State Budgetary Institution «Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department», Sharikopodshipnikovskaya Street, 4, Moscow, 115088, Russia

Abstract. Purpose of the work. To reveal the association between clinical manifestations of non-syndromic forms of connective tissue dysplasia with frequent respiratory diseases in school and preschool children. **Materials and methods.** 1154 children were additionally examined. Of these, 320 people were assigned to preschool age, 443 to junior school age, and 390 examined to senior school age. To determine the degree of pronounced connective tissue dysplasia, T. Milkovskaya-Dimitrova diagnostic criteria were used. In the course of the study, the frequency of respiratory levations was compared with the presence of signs of connective tissue dysplasia. **Results.** The study revealed that children with no manifestations of connective tissue dysplasia and with moderate manifestations of dysplasia in the selected age groups did not have statistically significant differences in the frequency of respiratory diseases. These 2 groups account for the vast majority of the surveyed - 97%. And only 3% of the examined patients with severe manifestations of connective tissue dysplasia according to the criteria proposed by Milkovskaya-Dimitrova recorded a statistically significant increase in the frequency of respiratory infections. **Conclusion.** In the vast majority of cases, the frequency of respiratory diseases in children of school and preschool age has no connection with undifferentiated forms of connective tissue dysplasia.

Key words: frequently ill children, connective tissue dysplasia.

Введение. Под дисплазией соединительной ткани, являющейся, по сути гетерогенной группой состояний, большинство авторов понимают системное заболевание соединительной ткани. Имея целый ряд самых разнообразных клинических проявлений, морфологически для него характерны дефекты волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани [2].

Традиционно среди всех клинических состояний, объединенных понятием дисплазии соединительной ткани выделяют несиндромные и синдромные формы.

При этом синдромные формы, такие как синдром Элерса-Данло, синдром Марфана, синдром Стиклера, хорошо изучены [1-3]. Большее затруднение

как у клиницистов, так и у исследователей вызывают патологии соединительной ткани в виде неполных, недифференцированных вариантов, объединенные в группу недифференцированных дисплазий соединительной ткани [1,2].

Системность проявлений дисплазии соединительной ткани объясняется особенностями её эмбрионального развития: из среднего зародышевого листка (мезодермы) развивается – мезенхима, из которой в дальнейшем дифференцируются два зачатка.

В то время как в основе дифференцированных дефектов соединительной ткани лежит четкий генный дефект с определенным типом наследования,

причиной недифференцированной дисфункции соединительной ткани принято считать мультифакториальные воздействия на плод в период его внутриутробного развития, способные вызвать дефекты генетического аппарата (полигенно-мультифакториальное воздействие).

Классификация несиндромных или недефинированных форм дисплазии соединительной ткани – сложный и до сих пор нерешенный научный вопрос, единая классификация недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани в настоящее время отсутствует.

Во многом это объясняется многообразием клинических проявлений указанного состояния. Так у пациентов с недифференцированными вариантами соединительнотканной дисплазии авторы описывают следующие нарушения: астенический синдром, висцеральный синдром, различные неврологические нарушения, торакодиафрагмальный синдром, различные нарушения сердечного ритма [1,2].

Большой интерес представляет вопрос связи клинических проявлений несиндромных форм дисплазии соединительной ткани и частоты респираторных заболеваний у детей школьного и дошкольного возраста. Отсутствие достоверных исследований на эту тему и послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель работы – оценить связь между клиническими проявлениями несиндромных форм дисплазии соединительной ткани с частыми респираторными заболеваниями у детей школьного и дошкольного возраста.

Материалы и методы исследования. Степень выраженности дисплазии соединительной ткани оценивалась с помощью диагностических критериев Милковской-Димитровой [1]. В соответствии с ними, при первой степени тяжести (норма) сумма баллов не должна быть более 12. Наличие у обследуемого 13–23 баллов говорит об умеренной степени дисплазии соединительной ткани. В случае набора 24 баллов и более, говорят о выраженной степени тяжести дисплазии.

В исследование включены 1154 детей разного возраста. Из них к дошкольному возрасту были отнесены 320 человек, к младшему школьному – 443, к старшему школьному возрасту – 390 обследованных. Обследование выполнено на территории Тверской области у детей, посещающих организованные детские коллективы.

В ходе проведенного исследования выполнялось сравнение частоты респираторных заболеваний с наличием признаков соединительнотканной дисплазии.

В зависимости от частоты респираторных заболеваний внутри каждой возрастной группы все дети разделены на редко болеющих (3 и менее эпизода инфекционных заболеваний дыхательных путей в год) и часто болеющих (4 и более эпизода респираторных заболеваний в год).

Критерии исключения: отсутствие информированного согласия на участие в исследовании, использование иммунокорректирующих препаратов в течение 6 месяцев, предшествовавших исследованию.

Статистическая обработка выполнена с применением программы *Statistica*, для сравнения количественных показателей использован критерий Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. Сравнение полученных данных проводилось внутри выделенных возрастных групп (дошкольный, младший школьный и старший школьный возраст) между часто и редко болеющими детьми. Результаты в табл.

Таблица

Клинические проявления дисплазии соединительной ткани у детей болеющих простудными заболеваниями, %

Выраженность дисплазии соединительной ткани	Дошкольный возраст, n=320		Младший школьный возраст, n=443		Старший школьный возраст, n=391	
	Группа часто болеющих, n=123,	Группа эпизодически болеющих, n=197	Группа часто болеющих, n=144	Группа эпизодически болеющих, n=299	Группа часто болеющих, n=83	Группа эпизодически болеющих, n=308,
Нет проявлений	61	64	59	61	62.7	65.2
Умеренные проявления	34	35	36	37.7	30.1	31.8
Выраженные проявления	5*	1	5*	1.3	7.2*	3

Примечание: * – $p < 0.05$

В ходе проведенного исследования выявлено, что дети с отсутствием проявлений дисплазии соединительной ткани и с умеренными проявлениями дисплазии в выделенных возрастных группах не имели статистически значимых различий в частоте респираторных заболеваний. На указанные 2 группы приходится подавляющее большинство обследованных – 97%.

И только у трех процентов обследованных, имеющих выраженные проявления дисплазии соединительной ткани по критериям, предложенным Милковской-Димитровой, зафиксировано статистически значимое увеличение частоты респираторных инфекций.

Выводы. Таким образом, можно сделать вывод о том, что в подавляющем числе случаев частота респираторных заболеваний у детей школьного и дошкольного возрастов не имеет связи с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани.

Полученные результаты могут быть использованы при разработке профилактических программ, направленных на снижение инфекционной заболеваемости у детей.

Литература / References

1. Абакумова Л.Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей. Пособие для врачей. СПб.: Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, 2006. 36 с. / Abakumova LN. Klinicheskie formy displazii soedinitel'noy tkani u detey. Posobie dlya vrachev [Clinical forms of connective tissue dysplasia in children. Manual for doctors]. SPb.: Sankt-Peterburgskaya gosudarstvennaya pediatricheskaya meditsinskaya akademiya; 2006. Russian.
2. Кильдиярова Р.Р., Нечаева Г.И., Чернышова Т.Е. Дисплазия соединительной ткани. Библиотека врача-специалиста, 2020. 160 с. / Kil'diyarova RR, Nechaeva GI, Chernyshova TE. Displaziya soedi-

nitel'noy tkani. Biblioteka vracha-spetsialista [Connective tissue dysplasia. Specialist Doctor's Library]; 2020. Russian.

3. Сертакова А.В., Тимаев М.Х., Рубашкин С.А., Дохов М.М., Зверева К.П. Клинико-диагностические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с дисплазией тазобедренных суставов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2021. Т. 100, № 5. С. 70–75 / Sertakova AV, Timaev MKh, Rubashkin SA, Dokhov MM, Zvereva KP. Kliniko-diagnosticheskie priznaki nedifferentsirovannoy displazii soedinitel'noy tkani u detey s displaziey tazobedrennykh sustavov [Clinical and diagnostic signs of undifferentiated connective tissue dysplasia in children with hip dysplasia]. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2021;100(5):70-5. Russian.

Библиографическая ссылка:

Майоров Р.В., Дербенев Д.П., Нежданова Е.В., Озерова И.В. Оценка связи несиндромных форм дисплазии соединительной ткани и частых респираторных заболеваний у детей школьного и дошкольного возраста // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №2. С. 16–18. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-16-18. EDN FAQIUL.

Bibliographic reference:

Majorov RV, Derbenev DP, Nezdanova EV, Ozerova IV. Otsenka svyazi nesindromnykh form displazii soedinitel'noy tkani i chastykh respiratornykh zabolevaniy u detey shkol'nogo i doshkol'nogo vozrasta [Assessment of the association of non-syndromic forms of connective tissue dysplasia and frequent respiratory diseases in school and preschool children]. Journal of New Medical Technologies. 2023;2:16-18. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-16-18. EDN FAQIUL. Russian.



ДВУХПЛАТФОРМЕННЫЙ МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ БАЛАНСА НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ДЕТЕЙ С ОДНОСТОРОННИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРЕННОЙ КОСТИ

И.Е. НИКИТЮК*, Ю.Е. ГАРКАВЕНКО**, М.В. САВИНА*

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Парковая, д. 64-68, Санкт-Петербург, г. Пушкин, 196603, Россия

**ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Кирочная, д. 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия

Аннотация. Цель исследования – изучить различия в балансе между нижними конечностями при их одностороннем укорочении у детей в зависимости от направления смещения общего центра давления тела во фронтальной плоскости. **Материалы и методы исследования.** Обследованы 27 пациентов (12,1±0,72 лет) с односторонним укорочением нижней конечности (от 2 до 6 см), которые были рандомизированы на две группы, в зависимости от направленности смещения общего центра давления тела во фронтальной плоскости: I группа (n=12) – со смещением в сторону укороченной нижней конечности, вторая группа (n=15) – со смещением в интактную сторону. Контрольная группа (n=16) – здоровые дети. Всем детям проведён билатеральный стабилеографический тест с использованием двух платформ по одной под каждую нижнюю конечность. **Результаты и их обсуждение.** Наиболее выраженная дезорганизация постурального контроля как на поражённой, так и на интактной нижних конечностях была выявлена у пациентов второй группы. Это проявлялось у них нарушением сагиттального баланса (увеличение Y до 73 мм при норме 6 мм), патологическим увеличением угла направления колебаний статокинезиограмм α до 51° при норме 7°. При этом была снижена синхронизированность векторов скоростей центров давления контралатеральных нижних конечностей до $r_s=0,04$ при норме $r_s=0,69$, что указывает на отсутствие согласованности постурального баланса между ними. **Заключение.** Выраженные расхождения в стабилеометрических параметрах между группами пациентов могут быть обусловлены различиями в адаптивных реакциях опорно-двигательной системы в ответ на вариабельность компенсаторных изменений в звеньях кинематических цепей при разновеликости нижних конечностей.

Ключевые слова: стабилеометрия, билатеральный стабилеографический тест, сагиттальный баланс, неравенство длины нижних конечностей.

A TWO-PLATFORM METHOD FOR STUDYING THE BALANCE OF THE LOWER EXTREMITIES IN CHILDREN WITH UNILATERAL LESIONS OF THE PROXIMAL FEMUR

I.E. NIKITYUK*, YU.E. GARKAVENKO**, M.V. SAVINA*

*H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Park str., 64-68, Saint Petersburg, Pushkin, 196603, Russia

**North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Kirochnaya str., 41, Saint-Petersburg, 191015, Russia

Abstract. The research purpose was to study the differences in the balance between the lower limbs during their unilateral shortening in children, depending on the direction of displacement of the general center of body pressure in the frontal plane. **Materials and research methods.** 27 patients (12.1±0.72 years old) with unilateral shortening of the lower limb (from 2 to 6 cm) were examined, who were randomized into two groups, depending on the direction of displacement of the general center of body pressure in the frontal plane: group I (n=12) – with a shift towards the shortened lower limb, the second group (n=15) – with an offset to the intact side. The control group (n=16) – healthy children. All children underwent a bilateral stabilographic test using two platforms (for each lower limb). All children underwent a bilateral stabilographic test using two platforms, one for each lower limb. **Results and its discussion.** The most pronounced disorganization of postural control on both the affected and intact lower extremities was detected in patients of the second group. This was manifested in them by a violation of the sagittal balance (an increase in Y to 73 mm at a norm of 6 mm), a pathological increase in the angle of the direction of oscillations of statokinesiograms α to 51° at a norm of 7°. At the same time, the synchronicity of the velocity vectors of the pressure centers of the contralateral lower extremities was reduced to $r_s=0.04$ with a norm of $r_s=0.69$, which indicates a lack of consistency of the postural balance between them. **Conclusion.** Pronounced differences in the stabilometric parameters between the groups of patients may be due to differences in the adaptive responses of the musculoskeletal system in response to the variability of compensatory changes in the links of kinematic chains with different sizes of the lower extremities.

Keywords: stabilometry, bilateral stabilographic test, sagittal balance, leg length discrepancy.

Введение. В клинической практике травматолога-ортопеда асимметрия нагрузки на нижние конечности – нередкое явление, которое часто наблюдается при их разной длине. Разновеликость нижних конечностей вызывает долговременные нарушения в опорно-

двигательной системе у пациентов [8,9]. Количественная оценка нарушений распределения нагрузки между конечностями выполняется различными методами, наиболее доступным и оптимальным из которых является использование стабилеометрической платформы

[1]. Однако в настоящее время получает распространение методика с применением двух синхронизированных стабилометрических платформ одновременно по одной под каждую нижнюю конечность [2], которая считается более информативной, так как позволяет определять динамику координации баланса контралатеральных конечностей [10].

Цель исследования – изучить различия в балансе между нижними конечностями при их одностороннем укорочении у детей в зависимости от направления смещения общего центра давления тела во фронтальной плоскости.

Материалы и методы исследования. Данная работа представляет собой одномоментное ретроспективное исследование, в которое вошли 27 пациентов в возрасте от 10 до 14 лет ($12,1 \pm 0,72$ лет) с односторонним укорочением *нижней конечности* (НК), развившимся после гематогенного остеомиелита проксимального метаэпифиза бедренной кости. В процессе роста ребёнка прогрессировало укорочение бедра вследствие поражения проксимальной метаэпифизарной ростковой зоны. При поступлении в клинику всем пациентам было проведено стабилометрическое исследование, при анализе результатов которого было выявлено смещение общего центра давления (ЦД) тела как в сторону укороченной нижней конечности, так и в сторону интактной.

Больные, в зависимости от направленности смещения ЦД во фронтальной плоскости, были рандомизированы на две группы: первая группа (12 детей) – со смещением общего ЦД в сторону поражения, вторая группа (15 детей) – со смещением ЦД в интактную сторону. В контрольную группу были включены 16 детей того же возраста без ортопедической патологии.

Распределение веса оценивали в вертикальном положении обследуемого с открытыми и закрытыми глазами, каждый тест длился 20 секунд. Стопы располагались на две рядом стоящие платформы параллельно друг другу в положении на «ширине плеч». Такой билатеральный стабيلографический тест обеспечивает регистрацию статокинезиограмм одновременно для каждой стопы отдельно и для всего тела (Рис. 1, а, б). Применяли две стабилометрические платформы комплекса «Стабилан 01-2» (ОКБ РИТМ, Россия) с электронной системой и компьютерным программным обеспечением. Каждая платформа имела квадратную форму ($500 \times 500 \times 70$ мм) и вес 10 кг. Частота дискретизации составляла 50 Гц. Погрешность измерения координат центра давления во фронтальной и сагиттальной плоскостях составляла $\pm 1\%$. Регистрировали основные параметры движений ЦД тела и нижних конечностей: смещение во фронтальной плоскости X (мм), смещение в сагиттальной плоскости Y (мм), V_x (мм/с) – проекция средней линейной скорости ЦД на ось X , V_y (мм/с) – проекция средней линейной скорости ЦД на ось Y . Рассчитывали дополнительные параметры: КС – коэффициент

сжатия статокинезиограммы (отношение длины большой оси эллипса к длине малой оси); α (градусы) – угол среднего направления колебаний (направление большой оси эллипса относительно оси Y). Угол считали положительным при повороте по часовой стрелке (рис. 1, в).

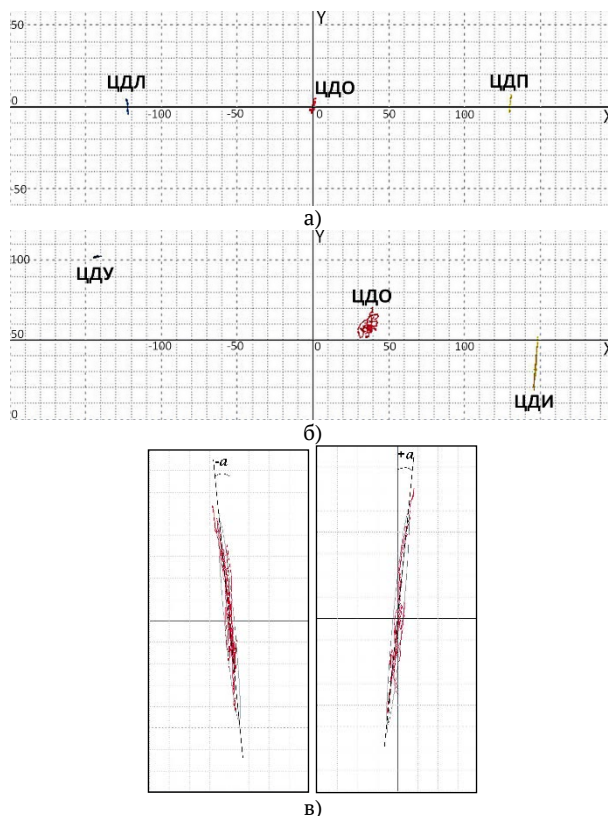


Рис. 1. Примеры движения общего центра давления (ЦДО) и центров давления контралатеральных нижних конечностей: а) здорового ребёнка (ЦДЛ – центр давления левой НК, ЦДП – центр давления правой НК); б) пациента с односторонним укорочением НК со смещением ЦДО в сторону интактной НК (ЦДУ – центр давления укороченной НК, ЦДИ – центр давления интактной НК); в) статокинезиограммы нижних конечностей здорового ребёнка (α – угол среднего направления колебаний)

Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 10 до 14 лет; наличие одностороннего укорочения нижней конечности величиной 2–6 см вследствие поражения проксимального метаэпифиза бедра; отсутствие осевых деформаций нижних конечностей; отсутствие ранее проводимых хирургических вмешательств на поражённой нижней конечности.

Критерии исключения: наличие одностороннего укорочения нижней конечности величиной менее 2 и более 6 см; укорочение нижней конечности вследствие поражения костей голени; наличие многоплоскостной деформации проксимального отдела бедра; наличие варусной и вальгусной деформаций коленного сустава; наличие перенесенных операций на бедре в анамнезе.

Статистические расчёты проводили с использованием программ SPSS 11.5 (IBM, США) и Statgraphics Centurion 16.2 (Statpoint Technologies, Inc., США). Определяли медианы (Me) с квантилями Q_{25} и Q_{75} . Достоверность различий между выборками оценивали по критерию Манна-Уитни, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$. Для определения силы корреляционных связей между параметрами применяли коэффициент Спирмена r_s .

Результаты и их обсуждение. Сравнительная оценка направленности смещения общего ЦД во фронтальной плоскости выявила его отклонение в сторону укороченной нижней конечности у 44% пациентов (первая группа) и в сторону интактной конечности – у 56% пациентов. Ряд авторов считает, что подобное отсутствие выраженной закономерности в направленности смещения общего центра давления в сторону укороченной или интактной нижней конечности является индивидуальной особенностью пациента и связано со специфичностью компенсации осанки, вызванной нервно-мышечной адаптацией [4]. Различия в величине укорочения нижней конечности между группами пациентов было незначимым ($p > 0,05$): среднее укорочение НК у пациентов первой группы составило $3,7 \pm 0,47$ см, у пациентов второй группы – $4,2 \pm 0,34$ см.

Таблица 1

Стабилометрические показатели нижних конечностей ($Me [Q_{25} - Q_{75}]$) в тестах у здоровых детей и пациентов с односторонним укорочением НК

Пара- метры	Группы обследованных детей						<i>p</i>
	Здоровые		Пациенты				
			Первая группа		Вторая группа		
	Ле- вая НК (1) <i>n</i> =16	Пра- вая НК (2) <i>n</i> =16	Укоро- ченная НК (3) <i>n</i> =12	Интакт- ная НК (4) <i>n</i> =12	Укоро- ченная НК (5) <i>n</i> =15	Интакт- ная НК (6) <i>n</i> =15	
<i>Y</i> (мм)	3 [0 – 4]	6 [3 – 7]	5 [-17 – 57]	19 [3 – 35]	73 [55 – 89]	14 [1 – 34]	<i>p</i> ³⁻⁴ =0,571 <i>p</i> ⁵⁻⁶ =0,001 <i>p</i> ³⁻⁵ =0,001 <i>p</i> ⁴⁻⁶ =0,593
<i>α</i> (град)	-7 [-9 – -5]	6 [5 – 8]	-3 [-13 – 12]	1 [-1 – 6]	51 [19 – 79]	4 [1 – 8]	<i>p</i> ³⁻⁴ =0,003 <i>p</i> ⁵⁻⁶ =0,000 <i>p</i> ³⁻⁵ =0,000 <i>p</i> ⁴⁻⁶ =0,965
КС	17 [12 – 29]	14 [10 – 21]	9 [3 – 15]	9 [5 – 13]	4 [3 – 6]	13 [7 – 20]	<i>p</i> ³⁻⁴ =0,942 <i>p</i> ⁵⁻⁶ =0,001 <i>p</i> ³⁻⁵ =0,046 <i>p</i> ⁴⁻⁶ =0,080

Примечание: $p^{3-4;5-6}$ – уровень значимости различий в группе пациентов между укороченной и интактной нижней конечностью (НК); $p^{3-5;4-6}$ – уровень значимости различий между группами пациентов

При количественном анализе смещения общего ЦД во фронтальной плоскости (ось X) выявлено значительное его отклонение относительно абсолютного центра у больных первой (17 [4 – 25] мм) и второй (22 [12 – 35] мм) групп, по сравнению со здоровыми

детьми (0,9 [0,7 – 1,8] мм) ($p=0,000$). Это может быть обусловлено тем, что разновеликость нижних конечностей приводит к перекосу таза и нарушению фронтального баланса туловища [3]. При этом различия между группами пациентов не были значимыми ($p=0,156$).

При оценке смещений ЦД под нижними конечностями в сагиттальной плоскости (ось Y) не было выявлено различий между группами пациентов под интактной НК (табл. 1). В то же время у пациентов второй группы по сравнению с первой под укороченной НК отмечалось резко выраженное смещение ЦД вперёд. Таким образом, у пациентов обеих групп с односторонним укорочением НК было выявлено нарушение сагиттального баланса тела, что проявлялось значительным смещением центров давления нижних конечностей вперёд, по сравнению с нормой. При этом наиболее выраженное смещение было отмечено у пациентов второй группы на стороне поражения. Причиной указанного феномена может являться увеличенный наклон таза вперёд, который наблюдается у пациентов с разницей в длине нижних конечностей свыше 2 см [6]. Кроме того, в случаях смещении общего ЦД во фронтальной плоскости в сторону интактной НК в опорно-двигательной системе пациентов включаются механизмы, направленные на компенсацию укорочения поражённой НК [7]. Это проявляется её непроизвольным функциональным удлинением за счёт разгибания голеностопного сустава и частичного «отрыва» пятки от поверхности опоры с последующим переносом нагрузки на передний отдел стопы.

При анализе величины углов направления колебаний α центров давления нижних конечностей у здоровых детей выявлено незначительное и одинаковое отклонение длинной оси статокнезиограммы: отрицательное (против часовой стрелки) на левой НК, и положительное (по часовой стрелке) – на правой НК ($p=0,933$). Наоборот, у пациентов обеих исследуемых групп наблюдалось значительное отклонение углов α на укороченной нижней конечности, по сравнению с нормой, в наибольшей степени выраженное у пациентов второй группы. У пациентов первой группы разброс параметров α от нормы на укороченной НК был менее выраженным по сравнению со второй группой, медианные показатели α не имели значимых отличий от таковых у здоровых детей. Кроме того, у пациентов второй группы отмечалась выраженная патологическая направленность угла α на укороченной НК – в противоположную сторону от сагиттальной оси, по сравнению со здоровыми детьми.

Величина угла α на интактной нижней конечности у больных обеих групп не имела значимых отличий от показателей здоровых детей, отклонения оси колебаний от сагиттальной оси соответствовали нормальному направлению по часовой стрелке.

Анализ величин коэффициентов сжатия статокинезиограмм контралатеральных нижних конечностей у здоровых детей не выявил значимых различий между левой и правой НК ($p=0,181$). У пациентов первой группы также не было отличий в показателях КС между нижними конечностями, хотя отмечалось значимое снижение по сравнению с нормой указанных показателей как на укороченной, так и на интактной нижних конечностях. Таким образом, если у здоровых детей статокинезиограммы нижних конечностей имеют форму вытянутого веретена (рис. 1 в), то у пациентов первой группы – преимущественно форму овала (рис. 2, б, в). В свою очередь у пациентов второй группы коэффициент сжатия на интактной нижней конечности соответствовал нормальной величине, в то время как на укороченной наблюдалось его резкое снижение. При этом фигура эллипса статокинезиограммы имела аномальную округлую форму.

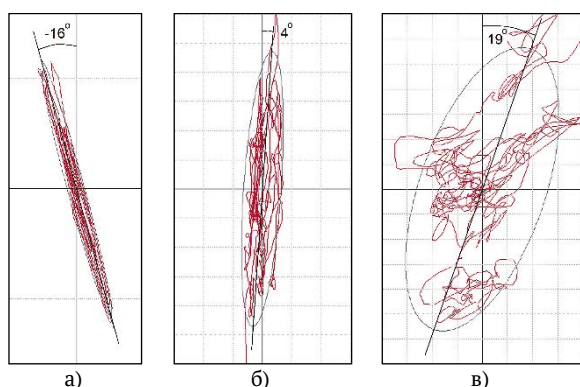


Рис. 2. Примеры степени сжатия статокинезиограмм укороченной НК в зависимости от величины и направления отклонения угла α от сагиттальной оси у пациентов с левосторонним укорочением НК первой группы. Отмечается уменьшение сжатия фигуры эллипса при увеличении угла α

У здоровых детей на обеих нижних конечностях отсутствовала зависимость коэффициента сжатия статокинезиограмм от величины их углов направления колебаний α (соответственно, слева $r_s=-0,02$, справа $r_s=0,07$). Это может быть обусловлено высокой стабильностью показателей КС с обеих сторон и незначительными отклонениями длинной оси статокинезиограмм от сагиттальной оси. У пациентов второй группы также была выявлена очень слабая связь α ~ КС с обеих сторон: соответственно, $r_s=0,19$ на укороченной НК и $r_s=-0,15$ на интактной НК. Наоборот, у пациентов первой группы связь α ~ КС на укороченной НК была достаточно сильной ($r_s=-0,49$, $p=0,017$), которая являлась отрицательной. Это свидетельствует о том, что при увеличении угла α происходит уменьшение КС, в связи с чем форма статокинезиограммы из вытянутой веретеновидной становится овальной (рис. 2). На интактной нижней конечности в этой группе больных корреляция α ~ КС очень слабая ($r_s=0,15$), как и у здоровых детей вследствие однородности показателей КС и незначительностью величин углов α .

Для оценки координации движений между нижними конечностями у обследованных детей была проанализирована сила корреляционных связей между векторами V_Y и V_X (табл. 2). Указанные векторы являются, соответственно, сагиттальной и фронтальной составляющими среднего вектора скорости V центра давления контралатеральных нижних конечностей и считаются важными показателями постурального баланса [5].

Таблица 2

Корреляционная связь между скоростями центров давления нижних конечностей у здоровых детей и пациентов с односторонним укорочением НК

Тест	Группы обследованных детей (коэффициент корреляции r_s зависимости $V \sim V$)					
	Здоровые дети $n=16$		Пациенты			
			Первая группа $n=12$		Вторая группа $n=15$	
	$V_L \sim V_P$		$V_Y \sim V_H$		$V_Y \sim V_H$	
	Вектор X	Вектор Y	Вектор X	Вектор Y	Вектор X	Вектор Y
ОГ	0,69	0,71	0,70	0,34	0,04	0,13
ЗГ	0,71	0,50	0,61	0,19	-0,14	0,31

Примечание: скорости: V_L – левая НК у здоровых детей, V_P – правая НК у здоровых детей, V_Y – укороченная НК у пациентов, V_H – интактная НК у пациентов; ОГ – открытые глаза, ЗГ – закрытые глаза

У здоровых детей была выявлена сильная положительная связь между всеми параметрами скоростей ЦД нижних конечностей (V_Y и V_X) как при открытых, так и закрытых глазах. Данный факт указывает на высокую степень координации движений центров давления нижних конечностей, что свидетельствует о выраженной синхронизированности постурального баланса между ними [10]. Аналогичный характер корреляций был выявлен у пациентов первой группы между векторными параметрами скоростей укороченной и интактной НК, но только во фронтальной плоскости. Наоборот, у пациентов второй группы не было выявлено значимых корреляций между рассматриваемыми параметрами. Это указывает на сниженную координацию движений центров давления нижних конечностей и слабую синхронизированность постурального баланса между ними.

Заключение. У пациентов с односторонним укорочением нижней конечности выявлены различия в механизмах дезорганизации постурального контроля нижних конечностей в зависимости от направления смещения общего центра давления во фронтальной плоскости. По совокупности стабилометрических показателей в группе больных со смещением общего центра давления в сторону интактной конечности постуральные нарушения контралатеральных нижних конечностей были более выраженные, чем в группе больных со смещением общего центра давления в сторону укороченной конечности. Это может быть обусловлено различиями в адаптивных реакциях опорно-двигательной системы в ответ

на вариабельность компенсаторных изменений в звеньях кинематических цепей пациентов с разноразмерностью нижних конечностей.

Литература / References

1. Гаркавенко Ю.Е., Никитюк И.Е., Кононова Е.Л. Особенности нарушения баланса тела у детей с односторонним укорочением нижней конечности // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2019. Т. 7, № 3. С. 45–54 / Garkavenko YuE, Nikityuk IE, Kononova EL. Osobennosti narusheniya balansa tela u detey s odnostoronnim ukorocheniem nizhney konechnosti [Characteristics of body balance disorder in children with unilateral lower limb shortening]. Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery. 2019; 7(3):45-54. Russian.
2. Казенников О.В., Киреева Т.Б., Шлыков В.Ю. Исследование вертикальной позы человека при стоянии с разной ориентацией стопы одной или обеих ног // Физиология человека. 2020. Т. 46, № 5. С. 37–45 / Kazennikov OV, Kireeva TB, Shlykov VYu. Issledovanie vertikal'noy pozy cheloveka pri stoyanii s raznoy orientatsiey stopy odnoy ili obeikh nog [Estimation of vertical position standing of human with different foot orientation of one or both legs]. Human Physiology. 2020;46(5):37-45. Russian.
3. Bangerter C., Romkes J., Lorenzetti S., Krieg A.H., Hasler C.C., Brunner R., Schmid S. What are the biomechanical consequences of a structural leg length discrepancy on the adolescent spine during walking? // Gait & Posture. 2019. Vol. 68. P. 506–513 / Bangerter C, Romkes J, Lorenzetti S, Krieg AH, Hasler CC, Brunner R, Schmid S. What are the biomechanical consequences of a structural leg length discrepancy on the adolescent spine during walking? Gait & Posture. 2019;68:506-13.
4. Elik M., Ostiak-Tomaszewska W., Lisiński P., Koczewski P. Does structural leg-length discrepancy affect postural control? Preliminary study // BMC Musculoskelet Disord. 2017. Vol. 18, Issue 1. P. 346 / Elik M, Ostiak-Tomaszewska W, Lisiński P, Koczewski P. Does structural leg-length discrepancy affect postural control? Preliminary study. BMC Musculoskelet Disord. 2017;18(1):346.

5. Lo P.Y., Su B.L., You Y.L., Yen C.W., Wang S.T., Guo L.Y. Measuring the Reliability of Postural Sway Measurements for a Static Standing Task: The Effect of Age // Front Physiol. 2022. Vol. 13. P. 850707 / Lo PY, Su BL, You YL, Yen CW, Wang ST, Guo LY. Measuring the Reliability of Postural Sway Measurements for a Static Standing Task: The Effect of Age. Front Physiol. 2022;13:850707.

6. Michalik R., Rissel V., Migliorini F., Siebers H.L., Betsch M. Biomechanical evaluation and comparison of clinically relevant versus non-relevant leg length inequalities // BMC Musculoskelet Disord. 2022. Vol. 20, Issue 1. P. 174 / Michalik R, Rissel V, Migliorini F, Siebers HL, Betsch M. Biomechanical evaluation and comparison of clinically relevant versus non-relevant leg length inequalities. BMC Musculoskelet Disord. 2022;20(1):174.

7. Siebers H.L., Eschweiler J., Quack V.M., Tingart M., Betsch M. Inertial measurement units for the detection of the effects of simulated leg length inequalities // J Orthop Surg Res. 2021. Vol. 16, Issue 1. P. 142 / Siebers HL, Eschweiler J, Quack VM, Tingart M, Betsch M. Inertial measurement units for the detection of the effects of simulated leg length inequalities. J Orthop Surg Res. 2021;16(1):142.

8. Song M.H., Song H.R., Kim W.S. Inter-limb difference of mechanical work in limb length discrepancy // Gait Posture. 2021. Vol. 84. P. 79–86 / Song MH, Song HR, Kim WS. Inter-limb difference of mechanical work in limb length discrepancy. Gait Posture. 2021;84:79-86.

9. Vogt B., Goshager G., Wirth T., Horn J., Rödl R. Leg Length Discrepancy Treatment Indications and Strategies // Dtsch Arztebl Int. 2020. Vol. 117, Issue 24. P. 405–411 / Vogt B, Goshager G, Wirth T, Horn J, Rödl R. Leg Length Discrepancy-Treatment Indications and Strategies. Dtsch Arztebl Int. 2020;117(24):405-11.

10. Wang Z., Molenaar P.C.M., Newell K.M. The effects of foot position and orientation on inter- and intra-foot coordination in standing postures: a frequency domain PCA analysis // Exp Brain Res. 2013. Vol. 230, Issue 1. P. 15–27 / Wang Z, Molenaar PCM, Newell KM. The effects of foot position and orientation on inter- and intra-foot coordination in standing postures: a frequency domain PCA analysis. Exp Brain Res. 2013;230(1):15-27.

Библиографическая ссылка:

Никитюк И.Е., Гаркавенко Ю.Е., Савина М.В. Двухплатформенный метод исследования баланса нижних конечностей у детей с односторонним поражением проксимального отдела бедренной кости // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №2. С. 19–23. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-19-23. EDN KBRIWU.

Bibliographic reference:

Nikityuk IE, Garkavenko YuE, Savina MV. Dvukhplatformennyy metod issledovaniya balansa nizhnikh konechnostey u detey s odnostoronnim porazheniem proksimal'nogo otdela bedrennoy kosti [A two-platform method for studying the balance of the lower extremities in children with unilateral lesions of the proximal femur]. Journal of New Medical Technologies. 2023;2:19-23. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-19-23. EDN KBRIWU. Russian.

УДК: 616.94 DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-24-30 EDN XFIKJ

**СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СЕПСИСА
(обзор литературы)**

Ф.В. ИВАНОВ

Военно-медицинская академия, ул. Академика Лебедева, д. 6, г. Санкт-Петербург, 194044, Россия

Аннотация. Сепсис по-прежнему остается глобальной проблемой современного здравоохранения, её актуальность не снижается, несмотря на все усилия медицинского сообщества. В мире ежегодно регистрируется около 30 миллионов случаев сепсиса. **Цель исследования** – на основе результатов последних научных трудов изучить современное состояние этиопатогенетической диагностики и комплексного лечения сепсиса. **Материал и методы исследования.** Материалами для оценки состояния проблемы диагностики и лечения сепсиса послужили публикации в отечественных и зарубежных журналах. **Результаты и их обсуждение.** Рассмотрены принципы этиопатогенетической диагностики и комплексного дифференцированного лечения сепсиса, которое включает санацию септического очага, антибактериальную терапию и коррекцию нарушенных функций органов и систем. **Заключение.** Современное лечение сепсиса должно быть комплексным и включать как можно более раннюю санацию очага хирургической инфекции, антимикробную терапию, основанную на данных микробиологического мониторинга и компетентную коррекцию нарушенных функций органов и систем. В настоящее время антибактериальная терапия претерпевает большие сложности в связи с широким распространением явлений мульти- и панрезистентности современных штаммов микроорганизмов. Между тем, она должна осуществляться с учетом списка приоритетных препаратов, а её мониторинг и завершение с помощью контроля прокальцитонина. Лечение сепсиса в настоящее время не представляется возможным без воздействия на иммунитет. Иммунотерапия представляется перспективным направлением лечения сепсиса, однако, пока только небольшое число иммунологических препаратов продемонстрировавших свою клиническую эффективность были признаны медицинской общест-венностью и внедрены в практику, а остальные требуют дальнейшего экспериментального изучения.

Ключевые слова: сепсис, полиорганная недостаточность, прокальцитонин, санация септического очага, антибактериальная терапия, иммунотерапия сепсиса, экстракорпоральная детоксикация.

**MODERN TACTICS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SEPSIS
(literature review)**

F.V. IVANOV

Military Medical Academy, Akademika Lebedeva str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russia

Abstract. Sepsis is still a global problem of modern healthcare, its relevance is not decreasing, despite all the efforts of the medical community. About 30 million cases of sepsis are registered annually in the world. **Goal.** Based on the results of recent scientific works to study the current state of etiopathogenetic diagnosis and complex treatment of sepsis. **Material and methods of research.** Publications in domestic and foreign journals served as materials for assessing the state of the problem of diagnosis and treatment of sepsis. **Results.** The principles of etiopathogenetic diagnosis and complex differentiated treatment of sepsis, which includes rehabilitation of the septic focus, antibacterial therapy and correction of impaired functions of organs and systems, are considered. **Conclusion.** Modern treatment of sepsis should be comprehensive and include as early as possible rehabilitation of the surgical infection focus, antimicrobial therapy based on microbiological monitoring data and competent correction of impaired functions of organs and systems. Currently, antibacterial therapy is undergoing great difficulties due to the widespread phenomena of multi- and pan-resistance of modern strains of microorganisms. Meanwhile, it should be carried out taking into account the list of priority drugs, and its monitoring and completion with the help of procalcitonin control. Treatment of sepsis is currently not possible without affecting the immune system. Immunotherapy seems to be a promising direction for the treatment of sepsis, however, so far only a small number of immunological drugs that have demonstrated their clinical effectiveness have been recognized by the medical community and put into practice, and the rest require further experimental study.

Keywords: sepsis, multiple organ failure, procalcitonin, septic focus sanitation, antibacterial therapy, sepsis immunotherapy, extracorporeal detoxification.

Введение. Несмотря на огромные усилия медицинского сообщества, проблема лечения сепсиса не теряет актуальности. Ещё в 2002 году международное движение «Surviving Sepsis Campaign» нацелило общественность на необходимость снижения заболеваемости сепсисом на 5% ежегодно [9]. Между тем, эпидемиологические исследования указывают на рост частоты сепсиса в мире [26]. В США по сведениям Центра по контролю и профилактике заболеваний (Center

for Disease Control and Prevention) частота сепсиса в период с 2000 по 2008 г. удвоилась [28]. Это вероятно связано с постарением населения, большим числом коморбидной патологии и улучшением распознавания сепсиса [24]. По данным Всемирной организации здравоохранения в мире ежегодно сепсисом заболевают до 30 млн человек, а около 8 млн больных от него погибают [33].

Цель исследования – на основе результатов последних научных трудов изучить современное состояние этиопатогенетической диагностики и комплексного лечения сепсиса.

Материалы и методы исследования. Материалами для оценки состояния проблемы диагностики и лечения сепсиса послужили публикации в отечественных и зарубежных журналах.

Результаты и их обсуждение. Последнее определение сепсиса, принятое международным консенсусом «Sepsis-3» гласит: «сепсис является опасной для жизни дисфункцией органов, развившейся вследствие дисрегуляторной реакции макроорганизма на инфекцию» [34]. Опираясь на определение понятия «сепсис» точно поставить диагноз можно на основании следующих признаков:

1. Клинические проявления инфекционного процесса или выделение возбудителя.
2. Наличие системного воспалительного ответа и органной дисфункции.
3. Лабораторные маркеры системного воспаления (С-реактивный белок, прокальцитонин) [4].

Диагностическая программа сепсиса. Исходя из определения сепсиса, выполняемые лабораторные исследования направлены на решение следующих диагностических задач, носящих этиопатогенетический характер [15].

1. Идентификация возбудителя сепсиса. Неоднократно за последние годы менялась «микробиологическая реальность» внутрибольничной среды и в настоящее время основными возбудителями сепсиса является группа микроорганизмов «ESKAPE»: *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, характеризующиеся экстремально высокой мультирезистентностью и панрезистентностью к антибактериальным препаратам [4]. Это обстоятельство подтверждается рядом эпидемиологических исследований, проведенных в специализированных многопрофильных городских стационарах [6-8,11,13]. Этиологический фактор сепсиса накладывает отпечаток на клиническую картину заболевания. *S. aureus* в 95%, а *S. pyogenes* только в 35% случаев дает пиемические очаги. *E. coli* действует преимущественно токсически и обуславливает появление пиемических очагов только в 25% случаев. Сепсис, вызванный *P. aeruginosa*, чаще всего протекает по молниеносному типу с выраженным шоком. Грамотрицательная флора значительно чаще (в 20-25%) приводит к септическому шоку по сравнению с грамположительными микроорганизмами (5%) [15].

2. Оценка выраженности интоксикации. Эндотоксикоз осложняет течение неотложных хирургических заболеваний, поэтому ранняя диагностика и оценки степени тяжести определяют исход. Разработанная шкала для определения тяжести хирургического эндотоксикоза позволяет оценить выражен-

ность синдрома эндогенной интоксикации. Она основана на оценке 3 факторов: характеристик исходного состояния макроорганизма, токсического потенциала источников эндогенной интоксикации и показателей, характеризующих результат повреждающего действия токсиканта на системы жизнеобеспечения. Выделены 3 степени тяжести эндотоксикоза: средней тяжести, тяжелый и очень тяжелый. Летальность – менее 6%, до 40% и более 60% соответственно [12].

3. Диагностика расстройств гомеостаза. Диагностические критерии оценки гомеостаза и реактивности организма на основе количественно-качественной характеристики показателей периферической крови, степени нарушения гомеостаза являются доступными и информативными. Они отражают состояние течения заболевания, необходимость проведения интенсивной терапии и прогнозирования исхода заболевания [15]. Критерии SIRS, шкалы REMS и qSOFA показали хорошую калибровку, но недостаточную разрешающую способность, поэтому не могут использоваться в прогнозе возникновения сепсиса у пациентов с SARS-CoV-2. Шкала NEWS показала хорошую калибровку и разрешающую способность, что подтверждает целесообразность ее использования в прогнозе возникновения сепсиса у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 [10].

4. Прогнозирование исхода сепсиса. Установлено, что ширина распределения эритроцитов (RDW) может быть полезной для прогнозирования госпитальной смертности у пациентов с сепсисом, предлагая дополнительную прогностическую ценность помимо показателей SOFA и APACHE IV. Ширина распределения эритроцитов значительно улучшила прогностическую эффективность классических показателей тяжести заболевания ($p < 0,001$) [32]. Летальность от сепсиса варьирует от 20 до 40%, достигая уровня 80-90% при развитии полиорганной недостаточности. Концепция тримодального распределения смертности больных с сепсисом включает: 1) ранние смертельные случаи, вызванные системной воспалительной реакцией; 2) поздние смерти из-за полиорганной недостаточности и иммуносупрессии; 3) отсроченные летальные исходы (в течение 60-90 дней после подтверждения сепсиса), обусловленные стойкой иммунной дисфункцией, сопутствующими заболеваниями и пожилым возрастом пациентов [18,23].

5. Оценка иммунного статуса. На протяжении XX столетия происходила смена представления о ведущей роли инфекции в развитии сепсиса к первостепенной роли реактивности организма человека [4]. Sir William Osler ещё в 1904 году сказал: «За исключением некоторых случаев, пациент скорее умирает от ответа организма на инфекцию, чем от самой инфекции». На 2-3 сутки развития сепсиса происходит запуск основных механизмов развития заболевания. На

фоне массивной реализации провоспалительного потенциала происходит активация противовоспалительной или иммуносупрессорной реакции, которая ограничивает «медиаторный взрыв», вводя воспалительную реакцию в русло адекватного реагирования на инфекционную угрозу. В случае если иммуносупрессия переходит в «сепсис-индуцированный иммунопаралич», то развивается иммунная дисфункция, связанная с высокой смертностью [19,23].

6. Оценка эффективности лечения. Сепсис требует немедленного начала интенсивной терапии [25]. Выявлено увеличение смертности на 1,5% за каждый час задержки перевода из приемного отделения в отделение реанимации и интенсивной терапии [20]. Смертность увеличивалась, когда продолжительность пребывания в приемном отделении превышала 6 часов (17% против 12,9%, $p < 0,001$) [21]. Установлено, что предпочтительным является контроль источников инфекции в течение первых 6–12 часов [30]. Каждый час задержки назначения адекватной антибактериальной терапии после развития гипотензии увеличивает летальность при септическом шоке на 7,6% [31]. В 21 больнице штата Калифорния (США) после разбора 50 летальных случаев в каждом учреждении врачи убедились в том, что сепсис является ведущей причиной летальности. Создана мультидисциплинарная команда, разработаны алгоритм идентификации сепсиса, единая электронная база данных, система быстрого реагирования и консультативная помощь. Число зарегистрированных случаев сепсиса выросло с 35,7 до 98,3 на 1000 госпитализированных лиц, однако благодаря ранней терапии общая летальность снизилась на 14% [22]. Только 336 (36,5%) опрошенных врачей сообщили, что им известны новые критерии сепсиса, и они используют их на практике. Новым определением сепсиса достаточно часто пользуются анестезиологи-реаниматологи (64,9% опрошенных), в то время как осведомленность врачей других специальностей оказалась низкой. 66,7% опрошенных анестезиологов-реаниматологов оценивают состояние пациентов по шкале SOFA. О пресепсине, являющимся маркером сепсиса, знали 70,4% опрошенных врачей, однако большинство из них никогда не использовали этот показатель в своей клинической практике [5].

Лечебная программа сепсиса. Многогранность программы лечения подтверждает справедливость изречения неизвестного автора: «Лечение сепсиса – это вся медицина и немного ещё». Лечение пациентов с сепсисом осуществляется в соответствии со стратегией разработанной ещё В.Г. Бочоришвили (1979). Она носит комплексный характер и включает ряд направлений [2].

1. Хирургическая санация первичного или вторичных очагов инфекции. Перспективы лечения больных в случаях развития гнойно-септических осложнений во многом определяются своевременной

этиопатогенетической диагностикой и ранним началом хирургического лечения [16]. Надлежащий контроль источника инфекции является первостепенным в лечении сепсиса и септического шока [33]. Контроль источника может включать дренирование абсцесса, удаление инфицированной некротической ткани, удаление потенциально инфицированного устройства и прочее [29]. Очаги инфекции, которые поддаются вмешательству, включают внутрибрюшные абсцессы, перфорацию желудочно-кишечного тракта, ишемию или странгуляцию кишечника, холангит, холецистит, пиелонефрит, связанный с обструкцией или абсцессом, некротическую инфекцию мягких тканей и инфекции имплантированных устройств. Необходимо незамедлительно удалить устройства для внутрисосудистого доступа, которые могут быть источниками ангиогенного сепсиса, после того, как будет установлен другой сосудистый доступ [29]. Не во всех случаях современные методы профилактики в раннем послеоперационном периоде не позволяют существенно уменьшить частоту данных осложнений. Применение VAC-терапии способствует более быстрому выздоровлению больных и выписки их из стационара в удовлетворительном состоянии. Широкое внедрение в повседневную деятельность VAC-терапии позволит улучшить результаты хирургического лечения [16].

2. Рациональная антибактериальная химиотерапия – системная и (или) региональная. Регулярно издаваемая и обновляемая с 1969 года книга «Антимикробная терапия по Джею Сэнфорду» позволяет врачам любых специальностей с разным опытом клинической работы подобрать рациональную схему антибактериальной терапии в соответствии с современными стандартами мировой медицины [27]. При подозрении на сепсис, но не подтвержденной инфекции, рекомендовано постоянно искать альтернативные диагнозы и прекращать эмпирическую антимикробную терапию, если выявлена или подозревается другая причина заболевания. У пациентов с высоким риском метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA) рекомендовано использовать эмпирические противомикробные препараты с охватом MRSA. У больных с сепсисом и высоким риском выявления микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью необходимо использовать два противомикробных препарата активных в отношении грамотрицательной флоры для эмпирического лечения. Рекомендовано использовать длительную инфузию β -лактамов для поддержания постоянной концентрации после начального болюсного введения препарата. Пациентам с сепсисом рекомендуется оптимизировать стратегии дозирования противомикробных препаратов на основе принципов фармакокинетики и фармакодинамики. У пациентов с диагнозом сепсиса и адекватным контролем источ-

ника, когда оптимальная продолжительность терапии неясна, необходимо использовать прокальцитонин и клиническую оценку для решения об отмене противомикробных препаратов [25].

3. Иммуноterapia и иммунокоррекция. При абдоминальном сепсисе *Ронколейкин* рекомендовано назначать в виде 2 внутривенных инъекций в дозе 500 000 ЕД с интервалом в 48 часов, что снижает степень тяжести с $21,3 \pm 0,6$ до $10,1 \pm 0,4$ баллов по шкале *APACHE II* и уменьшает число осложнений в раннем послеоперационном периоде. Улучшение отмечено у 45% больных против 9% в контрольной группе; тяжелое течение послеоперационного периода с последующим выздоровлением у 40% в опытной группе и у 68,2% в контрольной группе, а ухудшение состояния с последующим неблагоприятным исходом – у 15% больных против 22,7% пациентов в контрольной группе (табл. 1).

Таблица 1

Течение послеоперационного периода у больных с абдоминальным сепсисом [1]

Эффект от лекарственного препарата «Ронколейкин»	Клиническая эффективность иммунотерапии, %					
	Улучшение		Без эффекта		Ухудшение	
	О	К	О	К	О	К
Клинический	45	9,1	40	68,2	15	22,7
Иммунокорректирующий	55	6,8	30	38,7	15	54,5

Примечание: О – опытная группа, К – контрольная группа

Для терапии *Ронколейкином* установлена клиническая эффективность по 2 критериям: снижению частоты осложнений раннего послеоперационного периода – 35% против 68,2% в контрольной группе – и уровню летальности – 15% против 22,7% в контрольной группе. Иммуноterapia *Ронколейкином* позволяет сократить продолжительность госпитализации с 29,4 до 19,7 суток (табл. 2).

Таблица 2

Клиническая эффективность *Ронколейкина* в терапии абдоминального сепсиса [1]

Показатель	Клиническая эффективность иммунотерапии	
	Опытная группа	Контрольная группа
Осложнения послеоперационного периода	35%	68,2%
Фактическая летальность	15%	22,7%
Количество койко-дней	$19,7 \pm 3,7$ суток	$29,6 \pm 4,6$ суток

Согласно последним международным рекомендациям пациентам с сепсисом или септическим шоком не рекомендовано назначать внутривенные иммуноглобулины [25].

4. купирование множественных органных дисфункций и активная детоксикация. Важной задачей лечения пациентов с сепсисом является коррекция нарушенных функций органов и систем решаемая всеми доступными методами современной интенсивной терапии. Подходы к её решению обстоятельно изложены в современных руководствах по проблеме сепсиса [4,25,33,34]. Решение о применении *экстракорпоральной детоксикации* в составе комплексного лечения пациентов с сепсисом принимается индивидуально на основании оценки степени органных дисфункций, динамики клинико-лабораторных показателей и рассматривается в контексте множественной органной поддерживающей терапии [14]. На кафедре нефрологии и эфферентной терапии Военно-медицинской академии обобщены принципы назначения *экстракорпоральной детоксикации* при сепсисе (табл. 3).

Таблица 3

Применение *экстракорпоральной детоксикации* при сепсисе и септическом шоке [14]

Показания к применению ЭКД в зависимости от наличия и выраженности органных дисфункций	Варианты операций
Сепсис, изолированное острое почечное повреждение (<i>SOFA</i> ≤ 4 баллов)	Интермиттирующий гемодиализ / гемодиализация
Сепсис, полиорганная недостаточность с острым почечным повреждением (<i>SOFA</i> ≥ 4 баллов)	Продленная гемодиализация / гемодиализация
Септический шок с острым почечным повреждением	Продленная или продолжительная гемодиализация / гемодиализация
Сепсис в сочетании с печеночной недостаточностью (<i>SOFA</i> ≥ 2 баллов – «печень»)	Селективная плазмафильтрация, плазмообмен
Верифицированный (или предполагаемый) грамотрицательный септический шок при неэффективности мероприятий стандартной интенсивной терапии в течение 6–12 часов и наличия двух из нижеследующих критериев: 1. Верификация и санация очага инфекции (развитие септического шока в раннем послеоперационном периоде): – акушерско-гинекологический сепсис; – абдоминальный сепсис (толстый кишечник, ректосигмоидный угол). 2. Положительные результаты бактериологических посевов (грамотрицательная микрофлора). 3. ЕАА – анализ активности эндотоксина ≥ 0,6.	Селективная гемосорбция липополисахаридов на колонке
Септический шок при неэффективности мероприятий стандартной интенсивной терапии	Селективная гемосорбция цитокинов

Первостепенным условием назначения *экстракорпоральной детоксикации* является своевременность её включения в состав программы комплексной интенсивной терапии. Развитие выраженной полиорганной недостаточности, осложняющей течение

сепсиса, снижает вероятность достижения цели применения этого метода [14].

5. Преодоление катаболизма, оптимальное энергопластическое обеспечение с включением искусственного питания. Подходы к нутриционной поддержке пациентов с сепсисом обстоятельно изложены в современных руководствах [4,33,34]. Следует заметить важность для пациентов с сепсисом или септическим шоком, которых можно кормить энтерально раннего начала питания в течение первых 72 часов [25].

Заключение. Проблема этиопатогенетической диагностики и комплексного дифференцированного лечения сепсиса и септического шока не утратила актуальности. Проведён очередной пересмотр определения «сепсиса» и внедрены новые критерии диагностики («Sepsis-3») [34]. Сменилась парадигма понимания патогенеза сепсиса от первостепенной роли влияния возбудителя инфекции на восприимчивый организм к главенствованию реакции организма на него [34]. По-прежнему не существует патогномичных симптомов сепсиса, а в диагностике сепсиса важная роль сохраняется за интенсивным динамическим наблюдением пациентов с высоким риском развития заболевания. Для оптимизации этой задачи продолжается оценка доступных и поиск новых маркеров сепсиса обладающих большей чувствительностью и специфичностью [3]. Не вызывает сомнений первоочередность в лечении сепсиса санации очага хирургической инфекции. Антибактериальная терапия в настоящее время претерпевает большие сложности в связи с появлением и повсеместным распространением мультирезистентности и панрезистентности современных штаммов микроорганизмов возбудителей сепсиса [9]. Очевидно, что лечение пациентов с сепсисом и септическим шоком, в настоящее время не представляется возможным без оценки иммунного статуса и корректирующего воздействия на иммунитет. Иммунотерапия начинает занимать своё законное место в лечении больных сепсисом, пока только некоторые лекарственных препаратов, продемонстрировавшие свою клиническую эффективность признаны медицинской общественностью и внедрены в лечебную практику, а остальные требуют дальнейшего экспериментального изучения [17]. Необходимо помнить о высокой вероятности развития осложнений после выписки из стационара в связи с чем, пациентам пережившим сепсис, необходимо наблюдение по поводу физических, когнитивных и эмоциональных проявлений постсептического синдрома [25].

Литература / References

1. Анисимов А.Ю. Опыт системной иммунотерапии рекомбинантным ИЛ-2 человека в комплексной лечебной программе абдоминального сепсиса // Вестн. совр. клин. мед. 2019. Т. 12, вып. 5. С. 7–14 / Anisimov AYu. Opyt sistemnoy immunoterapii rekombinantnym IL-2 cheloveka v kompleksnoy lechebnoy programme abdominal'nogo sepsisa [Experience of systemic immunotherapy with recombinant IL-2 in a complex treatment program for abdominal sepsis]. Vestn. sovr. klin. med. 2019;12(5):7-14. Russian.
2. Бочоришвили В.Г. Актуальные проблемы диагностики и лечения сепсиса // Фармацевтическая наука. 1979. Т. 21, № 3. С. 88–94 / Bochorishvili VG. Aktual'nye problemy diagnostiki i lecheniya sepsisa [Actual problems of diagnosis and treatment of sepsis]. Far-matsevticheskaya nauka. 1979;21(3):88-94. Russian.
3. Булава Г.В., Андросова М.В., Шабанов А.К. Предикторы сепсиса у пациентов с неотложными состояниями // Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. 2017. Т. 6, №1. С. 13–19 / Bulava GV, Androsova MV, Shabanov AK. Prediktory sepsisa u patsientov s neotlozhnymi sostoyaniyami [Predictors of sepsis in patients with emergency conditions]. Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo. Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'. 2017;6(1):13-9. Russian.
4. Гельфанд Б.Р. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение: практическое руководство. М.: Медицинское информационное агентство, 2017. 408 с. / Gel'fand BR. Sepsis: klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lechenie: prakticheskoe rukovodstvo [Sepsis: Classification, Clinical Diagnostic Concept and Treatment: A Practical Guide]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2017. Russian.
5. Грапов Д.О., Кулес В.Г., Маринин В.Ф. Оценка осведомленности врачей о современных критериях и маркерах сепсиса // Журнал фармакол. тер. 2020. Т. 29, №2. С. 30–33 / Grapov DO, Kules VG, Marinin VF. Otsenka osvedomlennosti vrachev o sovremennykh kriteriyakh i markerakh sepsisa [Assessment of doctors' awareness of modern criteria and markers of sepsis]. Klin farmakol. ter. 2020;29(2):30-3. Russian.
6. Гумилевский Б.Ю., Иванов Ф.В. Обоснование формы и необходимости создания и ведения регистра сепсиса // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2020. № 2(70). С. 217–221 / Gumilevskiy BYu, Ivanov FV. Obosnovanie formy i neobkhodimosti sozdaniya i vedeniya registra sepsisa [Justification of the form and necessity of creating and maintaining a sepsis registry]. Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii. 2020;2(70):217-21. Russian.
7. Гумилевский Б.Ю., Котив Б.Н., Иванов Ф.В., Краева Л.А., Гумилевская О.П., Колобов А.А., Орлова Е.С. Инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи в хирургическом стационаре // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №4. Публикация 1-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-4/1-3.pdf> (дата обращения 11.07.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-4-1-3. EDN YZQNLX / Gumilevsky BYU, Kotiv BN, Ivanov FV, Kraeva LA, Gumilevskaya OP, Kolobov AA, Orlov ES. Infekcija, svjazannaja s okazaniem medicinskoj pomoshhi v hirur-gicheskome stacionare [Infection associated with the provision of medical care in a surgical hospital]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2022 [cited 2022 Jul 11];4 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-4/1-3.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-4-1-3. EDN YZQNLX.
8. Гумилевский Б.Ю., Котив Б.Н., Орлова Е.С., Суборова Т.Н., Иванов Ф.В., Сидельникова О.П., Шуклина А.А. Характеристика спектра и чувствительности к антибиотикам бактерий, выделенных из крови пациентов многопрофильной военно-медицинской организации // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №2. С. 32–37. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-2-32-37. EDN NUOZPQ / Gumilevsky BYu, Kotiv BN, Orlova ES, Suborova TN, Ivanov FV, Sidelnikova OP, Shuklina AA. Kharakteristika spektra i chuvstvitel'nosti k antibiotikam bakteriy, vydelennykh iz krovi patsientov mnogoprofil'noy voenno-meditsinskoy organizatsii [Characteristics of the spectrum and sensitivity to antibiotics of bacteria isolated from the blood of patients of a multidisciplinary military medical organization]. Journal of New Medical Technologies. 2022;2:32-37. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-2-32-37. EDN NUOZPQ. Russian.
9. Дмитриева Н.В. Сепсис: избранные вопросы диагностики и лечения / под ред. Н.В. Дмитриевой, И.Н. Петуховой, Е.Г. Громова. М.: ИД «АБВ-пресс», 2018. 416 с. / Dmitrieva NV. Sepsis: izbrannye voprosy diagnostiki i lecheniya. Pod red. NV Dmitriyevoy, IN Petukhovoy, EG Gromovoy [Sepsis: selected issues of diagnosis and treatment. Edited by NV Dmitrieva, IN Petukhova, EG Gromova]. Moscow: ID «ABV-press»; 2018. Russian.
10. Зыбин К.Д., Носков А.А., Мусаева Т.С., Кузнецова М.П., Гончаренко С.И., Высоцкий О.В., Данилюк П.И., Петрущенко Е.С., Веселенко М.И., Потапова А.А., Синьков С.В., Дурлештер В.М. Сравнение шкал REMS, NEWS, qSOFA и критериев SIRS в прогнозе возникновения сепсиса у пациентов с подтвержденным диагнозом SARS-CoV-2: результаты ретроспективного наблюдательного исследования // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021. №1.

C. 48–56 / Zybin KD, Noskov AA, Musaeva TS, Kuznetsova MP, Goncharenko SI, Vysotskiy OV, Danilyuk PI, Petrushchenko ES, Veselenko MI, Potapova AA, Sin'kov SV, Durlshcher VM. Svravnenie shkal REMS, NEWS, qSOFA i kriteriev SIRS v prognoze vozniknoveniya sepsisa u patsientov s podtverzhennym diagnozom SARS-CoV-2: rezul'taty retrospektivnogo nablyudatel'nogo issledovaniya [Comparison of REMS, NEWS, qSOFA scales and SIRS criteria in the prognosis of sepsis in patients with a confirmed diagnosis of SARS-CoV-2: results of a retrospective observational study]. Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova. 2021;1:48–56. Russian.

11. Иванов Ф.В., Гумилевский Б.Ю., Завражнов А.А., Реутский И.А., Котив Б.Н., Дзидзава И.И. Микробиологические аспекты сепсиса в современном многопрофильном стационаре // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №5. Публикация 1-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-5/1-7.pdf> (дата обращения 25.10.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-5-1-7. EDN BYXTNT / Ivanov FV, Gumilevsky Byu, Zavrazhnov AA, Reutsky IA, Kotiv BN, Dzidzawa II. Mikrobiologicheskie aspekty sepsisa v sovremenno mnogoprofil'nom stacionare [Microbiological aspects of sepsis in a modern multidisciplinary hospital]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2022 [cited 2022 Oct 25];5 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-5/1-7.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-5-1-7. EDN BYXTNT.

12. Карандин В.И., Рожков А.Г., Царев М.И., Нараев Р.М., Тихонов П.А. Оценка тяжести хирургического эндотоксикоза // Общая реаниматология. 2009. Т.5, №5. С. 49 / Karandin VI, Rozhkov AG, Tsarev MI, Nagaev RM, Tikhonov PA. Otsenka tyazhesti khirurgicheskogo endotoksikoza [Assessment of the severity of surgical endotoxemia]. Obshchaya reanimatologiya. 2009;5(5):49. Russian.

13. Котив Б.Н., Гумилевский Б.Ю., Колосовская Е.Н., Кафтырева Л.А., Орлова Е.С., Иванов Ф.В., Соловьев А.И. Характеристика этиологической структуры инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи в многопрофильном стационаре // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2020. № 1(69). С. 7–11 / Kotiv BN, Gumilevskiy BYu, Kolosovskaya EN, Kaftyreva LA, Orlova ES, Ivanov FV, Solov'ev AI. Kharakteristika etiologicheskoy struktury infektsii, svyazannoy s okazaniem meditsinskoy pomoshchi v mnogoprofil'nom stacionare [Characteristics of the etiological structure of infection associated with the provision of medical care in a multidisciplinary hospital]. Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii. 2020;1(69):7–11. Russian.

14. Марухов А.В., Захаров М.В., Бельских А.Н. Экстракорпоральная детоксикация в интенсивной терапии сепсиса и септического шока (прототип рекомендаций) // Инфекции в хирургии. 2021. Т. 19, № 3–4. С. 7–11 / Marukhov AV, Zakharov MV, Bel'skikh AN. Ekstrakorporal'naya detoksikatsiya v intensivnoy terapii sepsisa i septicheskogo shoka (prototip rekomendatsiy) [Extracorporeal detoxification in intensive care of sepsis and septic shock (prototype recommendations)]. Infektsii v khirurgii. 2021;19(3-4):7–11. Russian.

15. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Лабораторные методы диагностики неотложных состояний. М.: Медицина, 2002. 568 с. / Nazarenko GI, Kishkun AA. Laboratornye metody diagnostiki neotlozhnykh sostoyaniy [Laboratory methods for diagnosing emergency conditions]. Moscow: Meditsina; 2002. Russian.

16. Соловьев И.А., Суров Д.А., Васильченко М.В. Применение вакуумной терапии при развитии гнойно-септических осложнений у больных местно-распространенным раком органов малого таза после расширенных и комбинированных операций // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2016. № 1(53). С. 99–105 / Solov'ev IA, Surov DA, Vasil'chenko MV. Primenenie vakuumnoy terapii pri razviti gnoyno-septicheskikh oslozhneniy u bol'nykh mestno-rasprostrannym rakom organov malogo taza posle rasshirenykh i kombinirovannykh operatsiy [Laboratory methods for diagnosing emergency conditions]. Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii. 2016;1(53):99–105. Russian.

17. Хаитов Р.М. Иммунотерапия. М.: Гэотар-Медиа, 2018. 768 с. / Khaïtov RM. Immunoterapiya [Immunotherapy]. Moscow: Geotar-Media; 2018. Russian.

18. Юркин А.К. Наиболее вероятные причины летального исхода при различных неотложных состояниях у иммунокомпрометированных больных гемобластозами, осложненными сепсисом после проведения полихимиотерапии // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2019. № 1(65). С. 84–90 / Yurkin AK. Naibolee veroyatnye prichiny leta'nogo iskhoda pri razlichnykh neotlozhnykh sostoyaniyakh u immunokomprometirovannykh bol'nykh gemoblastozami,

oslozhnennymi sepsisom posle provedeniya polikhimioterapii [The most probable causes of death in various emergency conditions in immunocompromised patients with hemoblastosis complicated by sepsis after polychemotherapy]. Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii. 2019;1(65):84–90. Russian.

19. Юркин А.К. Оценка показателей клеточного и гуморального иммунитета при лечении различных видов сепсиса у иммунокомпрометированных больных гемобластозами // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2019. № 2(66). С. 43–47 / Yurkin AK. Otsenka pokazateley kletochnogo i ghumoral'nogo immuniteta pri lechenii razlichnykh vidov sepsisa u immunokomprometirovannykh bol'nykh gemoblastozami [Evaluation of cellular and humoral immunity in the treatment of various types of sepsis in immunocompromised patients with hemoblastosis]. Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii. 2019;2(66):43–7. Russian.

20. Cardoso LT, Grion CM, Matsuo T. Impact of delayed admission to intensive care units on mortality of critically ill patients: a cohort study // Crit Care. 2011. Vol. 15, N1. P. R28 / Cardoso LT, Grion CM, Matsuo T. Impact of delayed admission to intensive care units on mortality of critically ill patients: a cohort study. Crit Care. 2011;15(1):R28.

21. Chalfin D.B., Trzeciak S., Likourezos A. Impact of delayed transfer of critically ill patients from the emergency department to the intensive care unit // Crit Care Med. 2007. Vol. 35, N6. P. 1477–1483 / Chalfin DB, Trzeciak S, Likourezos A. Impact of delayed transfer of critically ill patients from the emergency department to the intensive care unit. Crit Care Med. 2007;35(6):1477–83.

22. Crawford B. Permanent Northern California sepsis mortality reduction initiative // Critical Care. 2012. Vol. 16 (Suppl 3). P. 12 / Crawford B. Permanent Northern California sepsis mortality reduction initiative. Critical Care. 2012;16(3):12.

23. Delano MJ. Sepsis-induced immune dysfunction: Can immune therapies reduce mortality? // J. Clin. Investig. 2016. Vol. 126. P. 23–31 / Delano MJ. Sepsis-induced immune dysfunction: Can immune therapies reduce mortality? J. Clin. Investig. 2016;126:23–31.

24. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee Including the Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 // Crit Care Med. 2013. Vol. 41, N2. P. 580–637 / Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee Including the Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013;41(2):580–637.

25. Evans L. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021 // Critical Care Medicine. 2021. Vol. 49, Issue 11. P. 1063–1143 / Evans L. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Critical Care Medicine. 2021;49(11):1063–43.

26. Fleischmann C., Thomas-Rueddel D.O., Hartmann M., Hartog C.S., Welte T., Heublein S., Dennler U., Reinhart K. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis // Deutsches Ärzteblatt International. 2016. Vol. 113, N10. P. 159–166 / Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Dennler U, Reinhart K. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. Deutsches Ärzteblatt International. 2016;113(10):159–66.

27. Gilbert D. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2018 (48th edition). USA: Antimicrobial Therapy, Inc., 2019. 784 p. / Gilbert D. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2018 (48th edition). USA: Antimicrobial Therapy, Inc.; 2019.

28. Hall M.J., Williams S.N., De Frances C.J., Golosinskiy A. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals // NCHS Data Brief. 2011. Vol. 62. P. 1–8 / Hall MJ, Williams SN, De Frances CJ, Golosinskiy A. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. NCHS Data Brief. 2011;62:1–8.

29. Jimenez M.F., Marshall J.C., International Sepsis F. Source control in the management of sepsis // Intensive Care Med. 2001. Vol. 27, Suppl 1. P. S49–62 / Jimenez MF, Marshall JC, International Sepsis F (2001) Source control in the management of sepsis. Intensive Care Med. 2001;27(1):S49–62.

30. Karvellas C.J., Abalades J.G., Zepeda-Gomez S. The impact of delayed biliary decompression and anti-microbial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock // Aliment Pharmacol Ther. 2016. Vol. 44, N7. P. 755–766 / Karvellas CJ, Abalades JG, Zepeda-Gomez S. The impact of delayed biliary decompression and anti-microbial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock. Aliment

Pharmacol Ther. 2016;44(7):755-66.

31. Kumar A., Roberts D., Wood K.E. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock // Crit. Care Med. 2006. Vol. 34 (6). P. 1589–1596 / Kumar A., Roberts D., Wood K.E. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit. Care Med. 2006;34(6):1589-96.

32. Li Y., She Y., Fu L., Zhou R., Xiang W., Luo L. Association Between Red Cell Distribution Width and Hospital Mortality in Patients with Sepsis // Journal of International Medical Research. 2021. Vol. 49, N4 / Li Y,

She Y, Fu L, Zhou R, Xiang W, Luo L. Association Between Red Cell Distribution Width and Hospital Mortality in Patients with Sepsis. Journal of International Medical Research. 2021;49(4).

33. Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 // Intensive Care Med. 2017. Vol. 43, N3. P. 304–377 / Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017;43(3):304-77.

34. Singer M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. 2016. Vol. 315, N8. P. 801–810 / Singer M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-10.

Библиографическая ссылка:

Иванов Ф.В. Современная тактика диагностики и лечения сепсиса (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №2. С. 24–30. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-24-30. EDN XFIKJ.

Bibliographic reference:

Ivanov FV. Sovremennaya taktika diagnostiki i lecheniya sepsisa (obzor literaturey) [Modern tactics of diagnosis and treatment of sepsis (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2023;2:24-30. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-24-30. EDN XFIKJ. Russian.

УДК: 616.33/.34-053.2 DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-31-35 EDN ZXPLVF



СЛУЧАЙ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ (АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫЙ ГРАНУЛЕМАТОЗ) У ДЕВОЧКИ 17 ЛЕТ (случай из практики)

И.В. ФИСЮН*, Т.А. КУЗНЕЦОВА**, Д.Р. БОРЗОВ*, А.И. МЕДВЕДЕВ**

*БУЗ ОО «Научно-клинический многопрофильный центр медицинской помощи матерям и детям им. З.И. Круглой»,
ул. Октябрьская, д. 4, г. Орёл, 302028, Россия

**ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», Медицинский Институт,
ул. Октябрьская, д. 11, г. Орёл, 302028, Россия

Аннотация. Системные васкулиты – большая группа сравнительно редко встречающихся тяжелых полиорганных заболеваний, обусловленных течением аутоиммунного процесса, приводящего к развитию воспаления в сосудистой стенке. Ранняя и своевременная диагностика системного васкулита в большинстве случаев является сложной задачей ввиду стремительного развития заболевания и множества вариантов клинической картины. Описанный случай демонстрирует симптоматику, диагностический поиск, особенности манифестации заболевания в виде деструктивного поражения легких, лечение ANCA-ассоциированного гранулематоза с полиангиитом у девочки-подростка.

Ключевые слова: системные, ANCA-ассоциированные васкулиты, интерстициальное поражение легких, иммуносупрессивная терапия.

CASE OF GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS (ANCA-ASSOCIATED GRANULOMATOSIS) THE GIRL IS 17 YEARS OLD (case from practice)

I.V. FISYUN*, T.A. KUZNETSOVA**, D.R. BORZOV*, A.I. MEDVEDEV**

*Scientific and Clinical Multidisciplinary Center of medical care for mothers and children named after Z.I. Kruglaya,
Oktyabrskaya str., 4, Orel, 302028, Russia

**Orel State University named after I.S. Turgenev, Medical Institute, Oktyabrskaya str., 11, Orel, 302028, Russia

Abstract. Systemic vasculitis is a large group of relatively rare severe multiple organ diseases caused by an autoimmune process leading to the development of inflammation in the vascular wall. Early and timely diagnosis of systemic vasculitis in most cases is a difficult task due to the rapid development of the disease and many variants of the clinical pattern. The described case demonstrates the symptoms, diagnostic search, features of the manifestation of the disease in the form of destructive lung damage, treatment of ANCA-associated granulomatosis with polyangiitis in a teenage girl.

Key words: systemic, ANCA-associated vasculitis, interstitial lung damage, immunosuppressive therapy.

Обоснование. Системные васкулиты являются важной дифференциально-диагностической проблемой как для педиатров, так и для врачей-специалистов в связи с редкостью этой патологии (по данным отечественной литературы, заболеваемость системными васкулитами у детей составляет от 0,4 до 14 случаев на 1 миллион детского населения, по данным зарубежной литературы – от 0,5 до 6,39 случаев [5,6]), полиорганностью поражения, многообразием клинических проявлений и агрессивностью специфической терапии [2]. Особого внимания требуют случаи начала болезни с поражением легких, когда зачастую многие пациенты безуспешно получают антибиотики по поводу «деструктивной пневмонии», что приводит к отсроченному назначению адекватной иммуносупрессивной терапии. Диагностические трудности также связаны с верификацией разных форм васкулитов, таких как гранулематоз с полиангиитом, синдром Черджа-Стросс, узелковый полиартериит и др. [4].

Описание клинического случая. Пациентка 17 лет поступила в инфекционное отделение «Научно-клинического многопрофильного центра медицинской помощи матерям и детям имени З.И. Круглой» (НКМЦ) на 7 сутки от начала заболевания с жалобами на лихорадку до 39°C, одышку, боли в суставах с невозможностью самостоятельно передвигаться. В связи с нарастанием дыхательной недостаточности до III степени, изменением на рентгенограмме в виде полиморфных очаговых сливных теней по всем легочным полям и скоплением жидкости в плевральных полостях, пациентка экстренно переведена в отделение анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии для детей (ОРИТ) НКМЦ с клиническим диагнозом двусторонней очагово-сливной (септической?) пневмонии.

Из анамнеза жизни: ребенок от второй, нормально протекавшей доношенной беременности, 1 родов, масса тела при рождении – 3500 гр., длина – 56 см. Находилась на естественном вскармливании.

Привита по календарю. Из перенесенных заболеваний отмечает редкие острые респираторные инфекции. Активно занималась спортом.

На момент поступления в ОРИТ состояние крайне тяжелое за счет дыхательной недостаточности III степени, явлений интоксикации. Температура тела 38,3°C. Кожные покровы и слизистые бледные с сероватым оттенком. Сыпи и геморрагий нет. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Носовое дыхание свободное. Тахипноэ до 48/мин. В легких дыхание везикулярное, ослаблено по всем полям, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, тахикардия до 156/мин. АД 120/90 мм рт ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул регулярный, без патологических примесей. Диурез адекватный. Моча светлая. Патологической неврологической симптоматики не выявлено.

В гемограмме отмечался нейтрофильный лейкоцитоз до $15,2 \times 10^9/\text{л}$ с палочкоядерным сдвигом и абсолютной лимфопенией (палочкоядерные нейтрофилы – 32%, сегментоядерные нейтрофилы – 58%, лимфоциты – 8%, моноциты – 2%), тромбоцитопения – $53 \times 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 53 мм/час. В общеклиническом анализе мочи – эритроцитурия (до 10 клеток в поле зрения), протеинурия (до 1 г/л).

В биохимическом анализе крови – гипоальбуминемия до 22 г/л, повышение уровня *аспартатаминотрансферазы* (АСТ) до 86 Е/л, *лактатдегидрогеназы* (ЛДГ) до 1013 Е/л, креатинина до 184 мкмоль/л, мочевины до 28 ммоль/л; резкое увеличение *С-реактивного белка* (СРБ) до 384 мг/л, прочие показатели (общий белок, билирубин, *аланиламинотрансфераза* (АЛТ), глюкоза, *щелочная фосфатаза* (ЩФ), *антистрептолизин О* (АСЛО), калий, натрий) – в пределах возрастной нормы. *Скорость клубочковой фильтрации* (СКФ) по формуле Шварца составляла 46.3 мл/мин/1,73 м².

В коагулограмме – удлинение *активированного частичного тромбопластинового времени* (АЧТВ) до 55 сек., повышение уровня фибриногена до 8,4 г/л; *протромбиновый индекс* (ПИ), *тромбиновое время* (ТВ), *международное нормализованное отношение* (МНО) – в пределах нормы. При иммунофенотипировании лимфоцитов периферической крови выявлена абсолютная *B-клеточная лимфопения* (число *CD19+* лимфоцитов – 110/мкл), другие субпопуляции лимфоцитов – в пределах возрастной нормы. Со стороны гуморального звена иммунитета – гипергаммаглобулинемия за счет иммуноглобулина *G* (*IgG* – 16,58 г/л), *IgA*, *IgM*, *IgE* – в пределах нормы.

Посев смыва с бронхов роста не дал, ДНК и РНК возбудителей острых респираторных вирусных инфекций, а также микобактерии туберкулеза методом ПЦР не выявлены. Серологические маркеры вирусных гепатитов *B, C*, ВИЧ, сифилиса отрицательны.

При ультразвуковом исследовании определена

симметричная реномегалия, сглаженность кортикомедулярной дифференцировки; гепатоспленомегалии, лимфаденопатии и других изменений со стороны органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза не выявлено.

Рентгенологически на момент поступления определялось снижение прозрачности легочных полей с обеих сторон за счет полиморфных очаговых сливных теней; нечеткость контуров средостения, куполов диафрагмы.



Рис. 1. Рентгенограмма легких на момент поступления

С учетом рентгенологической картины клиническая симптоматика расценена как течение генерализованного септического процесса с двусторонней очагово-сливной пневмонией, нефритом.

В связи с явлениями дыхательной недостаточности III степени, пациентка в течение первой недели находилась на *искусственной вентиляции легких* (ИВЛ), далее – на высокопоточной дотации увлажненного кислорода через лицевую маску. Несмотря на проводимую комбинированную антибактериальную (цефтазидим, далее – эртапенем в сочетании с ципрофлоксацином, амикацином и ванкомицином) и противогрибковую терапию (флюконазол 20 мг/кг/сут в/в); инфузионную терапию по потребности, коррекцию потерь белка препаратами альбумина, сохранялась дыхательная недостаточность II–III степени, стойкая фебрильная лихорадка, повышение СРБ до 700 мг/л. Неврологом выявлена симметричная сенсомоторная полинейропатия.

На 11 день заболевания появились отеки и гиперемия кистей и стоп по типу «перчаток» и «носов» с петехиальными элементами (рис. 2), на ЭКГ зарегистрированы желудочковая экстрасистолия, тахикардия, что расценено как кардит.

В гемокультуре однократно выделен *Staphylococcus Epidermidis*, в дальнейшем повторные посевы крови роста не дали.



Рис. 2. Сыпь по типу «перчаток» на момент поступления

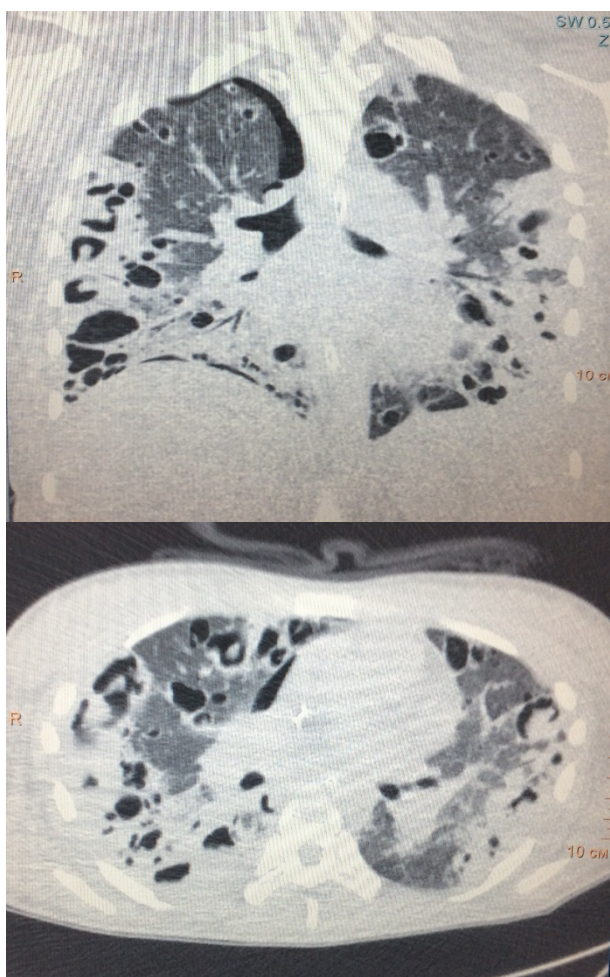


Рис. 3, 4. Компьютерная томограмма легких на 17 сутки пребывания в ОРИТ

В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии, на 17-й день пребывания в ОРИТ выполнена компьютерная томография (КТ) легких (рис. 3,4), на которой выявлены множественные кисты с уплотненными стенками, участки пневмофиброза и инфильтрации с обеих сторон, в связи с чем произведена

смена антибактериальной терапии (цефтазидим, ципрофлоксацин, амикацин, затем – эртапенем), добавлен флюконазол. На 25 сутки от поступления на коже крестцовой области, лопатках появились пролежни.

Проконсультирована гематологом – заподозрен гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением легочной ткани, в связи с чем пациентка переведена в отделение детской онкологии и гематологии, где выполнена костномозговая пункция из 3-х точек, биопсия элементов сыпи. В миелограмме – костный мозг богатый, полиморфный, отмечается расширение и омоложение нейтрофильного ростка; клетки Лангерганса не обнаружены. В биоптате кожи гистиоцитов не найдено. Заподозрен системный гранулематозный васкулит. При исследовании профиля *антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA)* сыворотки крови обнаружен редкий вариант ANCA – антител к эластазе нейтрофилов в диагностически значимом титре 1:160.

Состоялся консилиум специалистов НКМЦ (пульмонолог, кардиоревматолог, нефролог, гематолог) с привлечением консультантов из ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ. Установлен диагноз: *Гранулематоз с полиагранулематозом, (ANCA-положительный гранулематоз), активность III степени, с интерстициальным поражением легких, сердца (кардит) суставов (артрит), почек (нефрит), ЦНС (симметричная сенсомоторная полинейропатия), кожи (геморрагический васкулит).* Код МКБ – M31.3. диагноз, известный ранее как «Гранулематоз Вегенера», был переименован в связи с участием доктора Фридриха Вегенера в экспериментах на узниках нацистских лагерей [4].

По витальным показаниям с согласия родителей пациентки начата иммуносупрессивная терапия: в течение 3-х суток метилпреднизолон из расчета 20 мг/кг/сут в/в с последующим переходом на преднизолон – 60 мг/сут внутрь в течение 1 месяца с постепенным снижением дозы; циклофосфамид из расчета 1,5 мг/кг/сут в/в (выбран как альтернатива ритуксимабу в связи с его недоступностью), всего 8 введений в течение 17 недель. На 1-й неделе терапии потребовался однократный сеанс плазмообмена (рис. 5).

К четвертому дню иммуносупрессивной терапии появилась тенденция к улучшению – купирована лихорадка, снизилась кислородная зависимость, улучшилось общее самочувствие, пациентка стала самостоятельно садиться. На 5-е сутки от начала иммуносупрессивной терапии отлучена от дополнительной дотации кислорода. При КТ к концу второй недели терапии отмечался частичный регресс инфильтративных изменений в легких с формированием множественных сливных легочных булл с зонами фиброза (рис. 6,7).

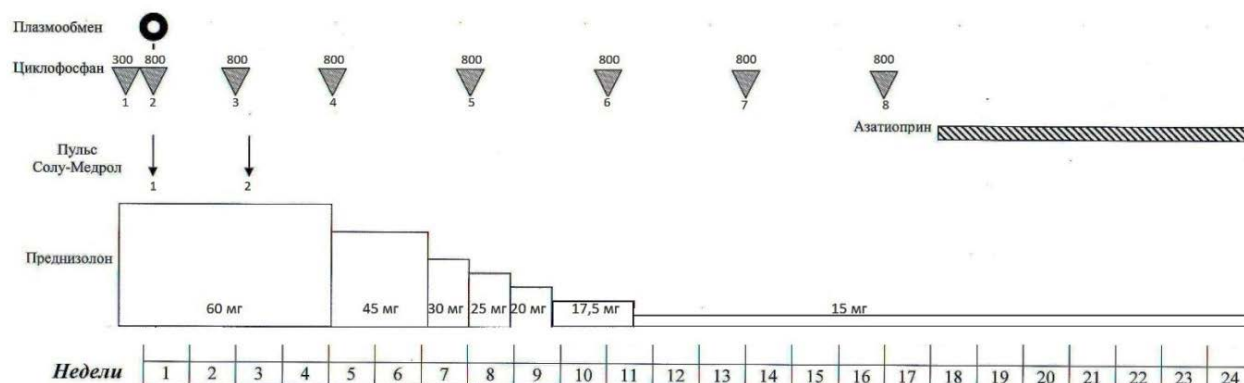


Рис. 5. Схема терапии

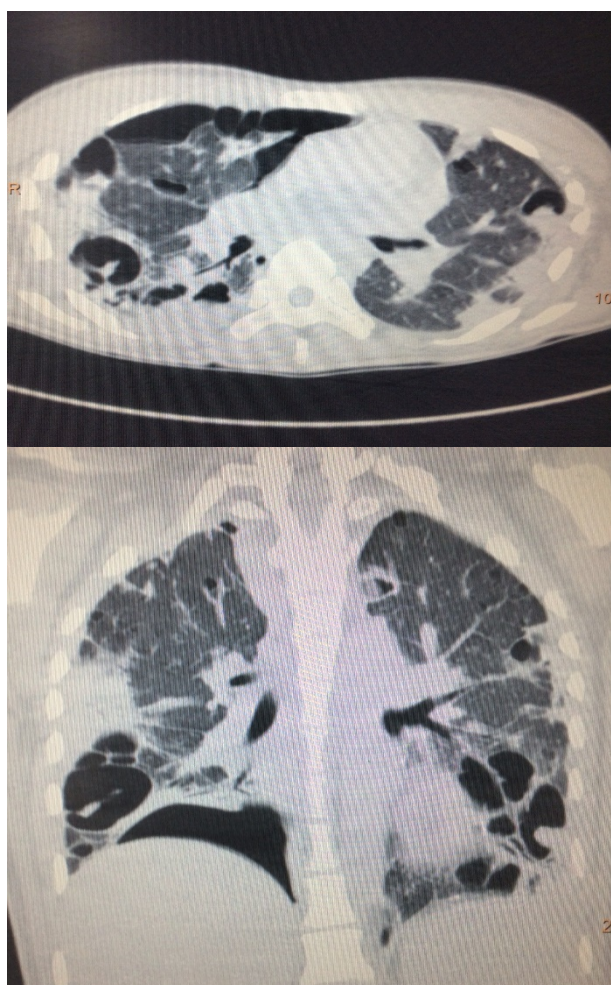


Рис. 6, 7. Компьютерная томограмма легких на 14 день терапии

На 25-е сутки стала самостоятельно ходить, подниматься по лестнице на один пролет. По результатам контроля титр ANCA к эластазе снизился с 1:160 до 1:40, к концу 7-й недели – отрицательный. Девочка выписана из стационара 76-е сутки от начала иммуносупрессивной терапии для продолжения лечения в амбулаторных условиях по месту жительства.

На момент завершения программной терапии

через год после выписки – состояние удовлетворительное, явлений сердечной и дыхательной недостаточности нет, по органам и системам – без особенностей. При контрольной КТ органов грудной клетки – единичные субплевральные зоны консолидации легочной ткани с фиброзными тяжами и компенсаторными участками вздутия, инфильтративных теней в легких и гранулем не определяется (рис. 8, 9).



Рис. 8, 9. Компьютерная томограмма легких через 1 год после окончания лечения

В катамнезе через 1 год после выписки: состояние девочки удовлетворительное, активная, видимые слизистые, кожные покровы чистые, отмечалось

ожирение по «кушингоидному» типу; дыхание ритмичное, равномерно проводилось над симметричными участками легких, ЧДД-18 в мин, сатурация без дотации кислорода – 96-97%, тоны сердца звучные, ритмичные, ЧСС-88 в мин. ANCA-титр к эластазе – отрицательный.

Заключение. Представленный клинический случай ANCA-ассоциированного гранулематоза с полиангиитом интересен манифестацией заболевания с деструктивного процесса в легких с последующим полиорганным поражением кожи (геморрагическая сыпь), сердечно-сосудистой системы (кардит), почек (нефрит); неэффективностью антибактериальной терапии, длительностью диагностического поиска, быстрым (в течение первых 4-х дней) клинко-лабораторным эффектом после установления диагноза и назначения системной иммуносупрессивной терапии; полным восстановлением витальных функций в катамнестическом наблюдении.

Литература / References

1. Абдурахманова Э.К., Трунина Т.П., Смирнова Е.А. Особенности клинического течения и трудности диагностики гранулематоза с полиангиитом // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2018. Т. 6, №2. С. 285–297 / Abdurakhmanova EK, Trunina TP, Smirnova EA. Peculiarities of clinical course and problems of diagnostics of granulomatosis with polyangiitis. Science of the young (Eruditio Juvenium). 2018;6(2):285-97.

Библиографическая ссылка:

Фисюн И.В., Кузнецова Т.А., Борзов Д.Р., Медведев А.И. Случай гранулематоза с полиангиитом (АНЦА-ассоциированный гранулематоз) у девочки 17 лет (случай из практики) // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №2. С. 31–35. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-31-35. EDN ZXPLVF.

Bibliographic reference:

Fisyun IV, Kuznetsova TA, Borzov DR, Medvedev AI. Sluchay granulematosa s poliangiitom (ANTsA-assotsiirovanny granulematoz) u devochki 17 let (sluchay iz praktiki) [Case of granulomatosis with polyangiitis (ANCA-associated granulomatosis) the girl is 17 years old (case from practice)]. Journal of New Medical Technologies. 2023;2:31-35. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-31-35. EDN ZXPLVF. Russian.

Russian.

2. Анаев Э.Х. Легочные васкулиты: современные подходы к терапии // Практическая пульмонология. 2017. №2. С. 76–84 / Anaev EK. Legochnye vaskulity: sovremennye podkhody k terapii [Pulmonary vasculitis: modern approaches to therapy]. Prakticheskaya pul'monologiya. 2017;2:76-84. Russian.

3. Овсянников Д.Ю., Ильинская А.С., Ахведиани С.Д., Волков М.Ю., Акопян А.С., Константинова А.К., Марченков Я.В., Гитинов Ш.А., Мелехина Е.В., Продеус А.П., Корсунский А.А. Легочно-почечный синдром у детей: клинические наблюдения гранулематоза с полиангиитом (Вегенера) и синдрома Гудпасчера // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015. Т. 94, №4 / Ovsyannikov DYU, Prodeus AP, Korsunskiy AA, Ilinskaya AS, Ahvlediani SD, Volkov MYU, Akopyan AS, Konstantinova AK, Marchenkov YAV, Gitinov ShA, Melekhina EV. Legochno-pochechnyy sindrom u detey: klinicheskie nablyudeniya granulomatosa s poliangiitom (Vegenera) i sindroma Gudpaschera [Pulmonary-renal syndrome in children: clinical observation of granulomatosis with polyangiitis (formerly known as Wegener's granulomatosis) and Goodpasture syndrome]. Pediatra n.a. G.N. Speransky. 2015;94(4). Russian.

4. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство. Союз педиатров России, 2019. С. 257–258 / Tatochenko VK. Bolezni organov dykhaniya u detey. Prakticheskoe rukovodstvo. Soyuz pediatrov Rossii [Diseases of the respiratory system in children. How. Union of Pediatricians of Russia]; 2019. Russian.

5. Шостак Н.А., Клименко А.А. Системные Васкулиты: новое в классификации, диагностике и лечении // Клиницист. 2015. №2. С. 8–12 / Shostak NA, Klimenko AA. Sistemnye Vaskulity: novoe v klassifikatsii, diagnostike i lechenii [Systemic vasculitis: new in classification, diagnosis and treatment]. Klinitsist. 2015;2:8-12. Russian.

6. ANCA-associated vasculitis in childhood: recent advances // Italian Journal of Pediatrics. 2017. Vol. 43. P. 46 / ANCA-associated vasculitis in childhood: recent advances. Italian Journal of Pediatrics. 2017;43:46.



ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ СТУДЕНТОВ

Е.В. СУРВИЛЛО, Ю.А. ШУВАЛОВ

Тульский государственный университет, Медицинский институт, ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300028, Россия

Аннотация. Цель работы – выявление гендерных особенностей репродуктивного поведения студентов медицинского института. **Материалы и методы.** Объект исследования – 177 студентов медицинского вуза. Сформировано 2 группы: I группа ($n=134$) – девушки, II группа ($n=43$) – юноши. Исследование проводили с помощью специально разработанной анкеты, содержащей 21 вопрос. **Результаты и их обсуждение.** В обеих группах каждый десятый респондент состоит в зарегистрированном браке. Не зарегистрировано различий в возрасте сексуального дебюта. Каждый четвертый респондент начал половую жизнь до 18 лет. Постоянного полового партнера имеют в I группе – 85 (80,2%*), во II группе – 22 (62,9%*). Самым распространенным средством контрацепции был мужской презерватив (63,2% и 77,1%). Зарегистрирована низкая приверженность к гормональной контрацепции. Только каждый третий опрошенный вне зависимости от пола получал информацию о средствах предохранения из специализированной литературы. Девушки часто консультировались с врачом (34,3%). Для юношей источником информации были друзья и знакомые (20,9%). Между группами не найдено различий в приверженности к курению и употреблению алкоголя. Среди причин, которые в момент опроса ограничивают деторождение, большинство назвали социальные факторы: недостаточная материальная обеспеченность, необходимость закончить обучение, построить карьеру, что, по их мнению, будет базой для построения семьи и рождения детей. **Заключение.** Отсутствуют существенные гендерные различия среди обучающихся. Общим для студентов является недостаток достоверной информации о современных средствах контрацепции, что требует их популяризации. В этой связи одним из путей является внедрение в процесс обучения дисциплины «Репродуктивное здоровье» в рамках вариативной части, желательно уже на младших курсах. Это позволит наряду с изучением теоретических основ репродуктивного здоровья, пропагандировать семейные ценности, преимущества деторождения. Ведущими факторами, ограничивающими деторождение, являются социально-экономические.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, репродуктивное поведение, репродуктивные установки, контрацепция, сексуальный дебют, молодежь, деторождение.

GENDER FEATURES OF STUDENTS' REPRODUCTIVE BEHAVIOR

E.V. SURVILLO, Yu.A. ShUVALOV

Tula State University, Medical Institute, Boldina str., 128, Tula, 300028, Russia

Abstract. The purpose of the work is to identify gender-specific reproductive behavior of medical institute students. **Materials and methods.** The object of the study is 177 students of a medical university. 2 groups were formed: group I ($n=134$) – girls, group II ($n=43$) – boys. The study was conducted using a specially designed questionnaire containing 21 questions. **Results and their discussion.** In both groups, every tenth respondent is in a registered marriage. There were no differences in the age of sexual debut. Every fourth respondent started sexual activity before the age of 18. A permanent sexual partner is in group I – 85 (80.2%*), in group II – 22 (62.9%*). The most common means of contraception was a male condom (63.2% and 77.1%). Low adherence to hormonal contraception was registered. Only one in three respondents, regardless of gender, received information about the means of protection from specialized literature. The girls often consulted a doctor (34.3%). For young men, the source of information was friends and acquaintances (20.9%). No differences were found between the groups in adherence to smoking and alcohol consumption. Among the reasons that limit childbearing at the time of the survey, the majority named social factors: insufficient material security, the need to finish education, build a career, which, in their opinion, will be the basis for building a family and having children. **Conclusion.** There are no significant gender differences among students. A common thing for students is the lack of reliable information about modern contraceptives, which requires their popularization. In this regard, one of the ways is to introduce the discipline "Reproductive Health" into the learning process within the framework of the variable part, preferably already in junior courses. This will allow, along with studying the theoretical foundations of reproductive health, to promote family values, the benefits of childbirth. The leading factors limiting childbearing are socio-economic.

Keywords: reproductive health, reproductive behavior, reproductive attitudes, contraception, sexual debut, youth, childbearing.

По данным Росстата, начиная с 2018 года, в России отмечается снижение рождаемости и численности населения [13]. Для преодоления этой негативной тенденции необходимы комплексные меры, которые позволят обеспечить условия для женщин рожать первого ребенка в более раннем возрасте, а также иметь в семьях такое количество детей, которое даст возможность добиться положительного прироста

населения [2,7]. Актуальность проблемы для Тульской области связана с низкой рождаемостью и высокой смертностью на протяжении многих лет [4,11]. Для этого необходимо иметь представление о репродуктивных установках современной молодежи.

Цель исследования – выявление гендерных особенностей репродуктивного поведения студентов медицинского института.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленной цели было проведено анонимное анкетирование студентов 4 и 5 курсов медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» (ФГБОУ ВО ТулГУ). В исследовании использовались специально разработанная анкета, которая включала 21 вопрос. Был выполнен сравнительный анализ результатов полученных при интервьюировании девушек и юношей.

Критериями включения. Согласие участвовать в анкетировании и корректные ответы на вопросы анкеты.

Критерии исключения. Отказ от участия в опросе, анкеты с дефектами заполнения.

Для участия в опросе респонденты подбирались методом сплошного отбора. В исследование включено всего 177 анкет. Сформировано две группы: I группа ($n=134$) – девушки, II группа ($n=43$) – юноши. Группы не различались по возрасту (от 20 до 30 лет).

Проведение исследования одобрено Комитетом по этике медицинского института ФГБОУ ВО ТулГУ.

Статистика. Материал обработан методом вариативной статистики с использованием пакета прикладных компьютерных программ *Statistica*, версия 10.0 («StatSoft, Inc.», США). Количественные показатели представлены в виде *среднего арифметического значения (M)* и *стандартного отклонения (SD)*. Анализ количественных данных проводился методами параметрической статистики (*t*-критерий Стьюдента) с нормальным распределением данных при оценке межгрупповых различий. Полученные результаты считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. По данным опроса в зарегистрированном браке состоят в I группе – 16 (11,9%), во II – 5 (11,6%).

В анкетах был вопрос об отношении к добрым половым контактам. Среди респондентов I группы нейтрально относятся 78 (58,2%), положительно – 36 (26,9%), отрицательно – 20 (14,9%), во II группе – 24 (55,8%), 12 (27,9%) и 7 (16,3%), соответственно.

В обеих группах большинство указали на наличие сексуальных контактов: в I группе – 106 (79,1%), во II – 35 (81,4%). Это отличается от результатов, которые получены в исследовании Петрова Ю.А. и соавт. в аналогичной по возрасту группе студенток Ростовского государственного медицинского университета у 44,4% половых контактов не было [3]. А по данным Марковой А.Д. и соавт. среди студенток Гродненского государственного медицинского университета при опросе девушек в возрасте 19-22 лет лишь 9,3% дали отрицательный ответ относительно начала половой жизни – что согласуется с данными нашего исследования [4]. Статистически не отличается средний возраст сексуального дебюта: в I группе – $18,3 \pm 1,7$ года (от 15 до 26 лет), во II – $18,1 \pm 2,1$ года (от

13 до 23 лет). До 18 лет начали половую жизнь в I группе – 26 (24,5%*), во II группе – 8 (22,9%*). Среди студенток Гродненского государственного медицинского университета на половой дебют в 19-20 лет указали 50,3%, в 21-22 года – 40,4% [8].

Постоянного полового партнера имеют в I группе – 85 (80,2%*), во II группе – 22 (62,9%*).

Данные о частоте использования респондентами (и их партнерами) различных методов контрацепции представлены на рис. 1.

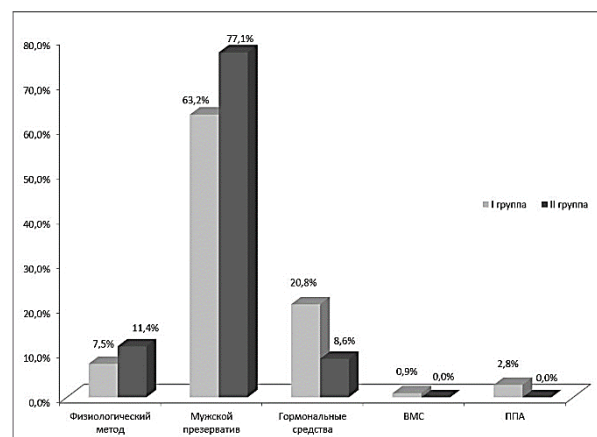


Рис. 1. Частота применения методов контрацепции
Примечание: * – от имевших сексуальные контакты

Таким образом, наиболее часто с целью контрацепции респонденты обеих групп используют барьерные методы – мужской презерватив, который предохраняет не только от нежелательной беременности, но и от инфекций, передающихся половым путем, которые могут определять в том числе и неблагоприятные исходы беременности и родов [3,6,12]. Это отражает общую тенденцию в молодежной среде. Обращает на себя внимание, что только каждая пятая студентка, по нашим данным, применяет гормональные средства контрацепции, что также согласуется с результатами других авторов [10].

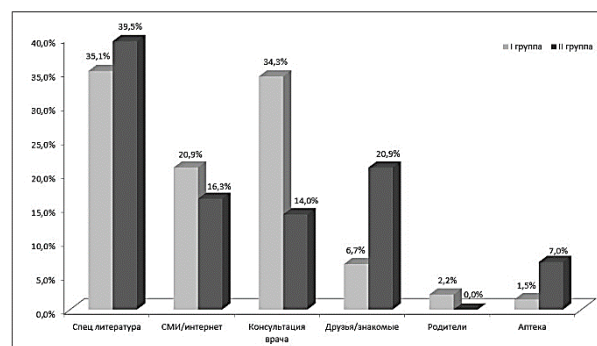


Рис. 2. Источники информации о средствах контрацепции
Примечание: * – от имевших сексуальные контакты

Нерегулярно применяют контрацептивы только опрошенные из I группы – 33 (31,1%*). Вообще не используют средства предохранения от нежелательной

беременности в I группе – 1 (0,9%), во II – 8 (22,9%). Эти данные свидетельствуют о наличии высокого риска наступления незапланированной беременности в молодежной среде.

Информацию о средствах контрацепции студенты получают из различных источников (рис. 2).

Считают, что им нужна дополнительная информация о способах защиты от незапланированной беременности в I группе – 38 (28,4%), во II – 16 (37,2%).

Вопросы сексуальных отношений обсуждали с родителями каждый пятый из опрошенных: в I группе – 30 (22,4%), во II – 8 (18,6%).

На вопрос о наличии беременностей (для юношей – у партнерши) в анамнезе (или в момент опроса) положительно ответили в I группе – 13 (9,6%), во II – 5 (11,5%). Варианты завершения беременностей отражены на рис. 3.

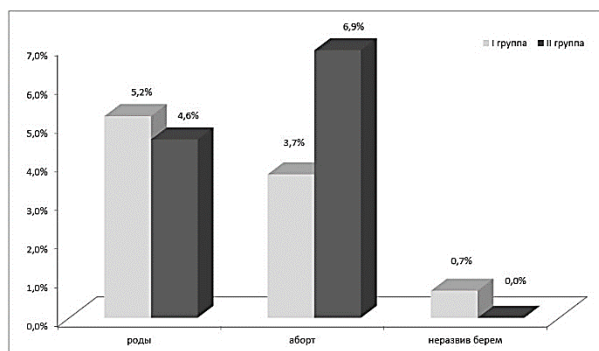


Рис. 3. Варианты завершения беременностей

Субъективно свое состояние здоровья оценивают как отличное в I группе – 37 (27,6%), во II – 15 (34,9%), хорошее: в I – 73 (54,5%), во II – 23 (53,5%), удовлетворительное: в I – 24 (17,9%), во II – 4 (9,3%), плохое – только во II группе у 1 (2,3%).

Вредные привычки отсутствуют в I группе – 106 (79,1%), во II – 35 (81,4%). Табакокурение – в I группе – 23 (17,2%), во II – 6 (14,0%); употребление алкоголя – в I группе – 7 (5,2%), во II – 2 (4,7%). По последним литературным данным в России наблюдается тенденция роста доли курящих женщин детородного возраста [1, 5, 9].

В ходе опроса респондентам были заданы вопросы о репродуктивных планах: на момент опроса имели детей (по 1 ребенку) в I группе – 6 (4,5%), во II – 2 (4,7%), хотели бы родить ребенка в настоящее время I группа – 47 (35,1%) II – 9 (20,9%). Среди причин, которые не позволяют иметь потомство в настоящее время, большинство опрошенных в обеих группах указали: недостаточная материальная обеспеченность, необходимость закончить обучение, построить карьеру, что будет базой для построения семьи и рождения детей, молодой возраст. Желание иметь детей в дальнейшем высказали в I группе – 115 (85,8%), во II – 40 (93,0%). Отрицательное отношение к деторождению (среди бездетных на момент

опроса студентов) высказали в I группе – 11 (8,2%), во II – 3 (7,0%).

Заключение. Отсутствуют существенные гендерные различия среди обучающихся. Общим для студентов является недостаток достоверной информации о современных средствах контрацепции, что требует их популяризации. В этой связи одним из путей является внедрение в процесс обучения дисциплины «Репродуктивное здоровье» в рамках вариативной части, желательно уже на младших курсах. Это позволит наряду с изучением теоретических основ репродуктивного здоровья, пропагандировать семейные ценности, преимущества деторождения. Ведущими факторами, ограничивающими деторождение, являются социально-экономические.

Работа выполнена в рамках реализации плана госбюджетной научно-исследовательской работы – шифр 51-21 «Разработка методов прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики акушерской и гинекологической патологии».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Андреева Е.А., Похазникова М.А., Кузнецова О.Ю. Распространенность курения среди жителей двух городов Северо-Западного региона России по данным международного исследования «РЕСПЕКТ» // Профилактическая медицина. 2020. Т. 23, № 1. С. 92–99. DOI: 10.17116/profmed20202301192 / Andreeva EA, Pohaznikova MA, Kuznetsova OY. Rasprostranennost kureniya sredi zhitel'ev dvukh gorodov Severo-Zapadnogo regiona Rossii po dannym mezhdunarodnogo issledovaniya «RESPEKT». [Prevalence of smoking among residents of two cities of the North-Western region of Russia according to the international study "RESPECT"]. Preventive medicine. 2020;23(1):92–9. DOI: 10.17116. Russian.
2. Архангельский В.Н., Воробьева О.Д., Гневашева В.И. Демографическое развитие России: тенденции, прогнозы, меры: Национальный демографический доклад – 2020. Москва: Объединенная редакция, 2020. 155 с. / Arkhangel'skiy VN, Vorobyova OD, Gnevashева VI. Demograficheskoye razvitiye Rossii: tendentsii, prognozy, mery: Natsionalnyy demograficheskii doklad [Demographic development of Russia: trends, forecasts, measures: National Demographic Report 2020]. Moscow: United Edition; 2020. Russian.
3. Волков В.Г., Бадаева А.А. Воспалительные изменения в послеродовых кровотечениях с бактериальным вагинозом // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2012. № 5. С. 113–116 / Volkov VG, Badaeva AA. Vospalitel'nye izmeneniya v posledakh u beremennykh s bakterial'nym vaginozom [Inflammatory changes in the postpartum in pregnant women with bacterial vaginosis]. Bulletin of the Russian University of Friendship of Peoples. Series: Medicine. 2012;5:113–6. Russian.
4. Волков В.Г., Ахильгова З.С. Факторы риска ранних потерь беременности // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №1. Публикация 1-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/1-11.pdf> (дата обращения 26.02.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16597 / Volkov VG, Akhilogova ZS. Faktory riska rannih poter' beremennosti [Risk factors of early pregnancy loss]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Feb 26];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/1-11.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16597.
5. Вяльшина А.А. Распространение курения и употребления алкоголя среди сельского населения России // Социальные аспекты здоровья населения. 2021. Т. 67, № 5. DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-5-8 / Vyal'shina AA. Rasprostraneniye kureniya i upotrebleniya alkogolya sredi selskogo naseleniya Rossii. [The spread of smoking and

alcohol consumption among the rural population of Russia]. Social aspects of public health. 2021;67(5). DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-5-8. Russian.

6. Захарова Т.В., Волков В.Г. Опыт лечения бактериального вагиноза, ассоциированного с кандидозным вульвовагинитом // Акушерство и гинекология. 2016. № 11. С. 131–135. DOI: 10.18565/aig.2016.11.131-5 / Zakharova TV, Volkov TV. Opyt lecheniy abakterialnogo vaginoza, assotsirovannogo s kandidoznym vulvovaginitom [Experience in the treatment of bacterial vaginosis associated with candidiasis vulvovaginitis]. Obstetrics and gynecology. 2016;11:131-5. DOI: 10.18565/aig.2016.11.131-5. Russian.

7. Лунева И.С., Иванова О.Ю., Хардилов А.В., Иванова Т.С., Абросимова Н.В. Демографические показатели рождаемости и медико-социальное влияние на них // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. №66(2). С. 40–48 / Luneva IS, Ivanova OYu, Khardikov AV, Ivanova TS, Abrosimova NV. Demographic indicators of fertility and medico-social influences on them. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei. 2017;66(2):40-8. Russian.

8. Маркова А.Д., Боровик П.В., Заяц О.В. Изучение особенностей репродуктивного поведения и здоровья студенток медицинского университета // Международный студенческий научный вестник. 2022. №1. С. 7 / Markova AD, Borovik PV, Zayac OV. Izuchenie osobennostey reproduktivnogo povedeniya i zdorov'yu studentok medicinskogo universiteta [Studying the peculiarities of reproductive behavior and health of female medical university students]. International Student Scientific Bulletin. International Student Scientific Bulletin. 2022;1:7. Russian.

9. Петров Ю.А., Чеботарева Ю.Ю. Проблемы репродуктивного здоровья и поведения студенток Ростовского государственного медицинского университета с учетом теории фенотипов поколений // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2022. Т. 18, № 1. С. 5–15. DOI: 10.33029/1816-2134-2022-18-1-5-15 / Petrov UA, Chebotareva UU. Problemy reproduktivnogo zdorov'yu i povedeniya studentok Rostovskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta s uchetoм teorii fenotipov pocoleniy [Problems of reproductive health and behavior of

female students of Rostov State Medical University taking into account the theory of phenotypes of generations]. Reproductive health of children and adolescents. 2022;18(1):5-15. DOI: 10.33029/1816-2134-2022-18-1-5-15. Russian.

10. Селихова М.С., Солтыс П.А., Баранова А.А. К вопросу о репродуктивном потенциале девушек-студенток медицинского высшего учебного заведения // Репродукт. здоровье детей и подростков. 2019. Т. 15, № 4. С. 109–113. DOI: 10.24411/1816-2134-2019-14011 / Selichova MS, Soltys PA, Baranova AA. K voprosu o reproduktivnom potentsiale devushek-studentok medicinskogo vysshego uchebnogo zavedeniya [On the issue of the reproductive potential of female students of a medical higher educational institution]. Reproductive health of children and adolescents. 2019;15(4):109-13. DOI: 10.24411/1816-2134-2019-14011. Russian.

11. Сурвилло Е.В. Исследование репродуктивного поведения студенток вузов // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016. № 3. С. 49–50 / Survillo EV. Issledovaniye reproduktivnogo povedeniya studentok vuzov. [The study of reproductive behavior of female university students]. Reproductive health of children and adolescents. 2016;3:49-50. Russian.

12. Сурвилло Е.В. Сравнительный анализ репродуктивных установок студенток высших учебных заведений // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №2. Публикация 2-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/2-8.pdf> (дата обращения: 07.02.2023). DOI: 10.12737/19643 / Survillo EV. Sravnitel'nyy analiz reproduktivnykh ustanovok studentok vysshihkh uchebnykh zavedeniy [Comparative analysis of reproductive attitudes of female students of higher educational institutions]. Journal of New Medical Technologies, eEdition. 2016[cited 2023 Feb 07];2[about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/2-8.pdf>. DOI: 10.12737/19643.

13. Статистика России: информация Росстат, разделы, показатели. <https://rosinfostat.ru/> / Statistika Rossii: informatsiya Rosstat. razdely. Pokazateli Russian statistics: Rosstat information, sections, indicators. (electronic sources) URL:<https://rosinfostat.ru/>. Russian.

Библиографическая ссылка:

Сурвилло Е.В., Шувалов Ю.А. Гендерные особенности репродуктивного поведения студенток // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №2. С. 36–39. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-36-39. EDN ZPKCXL.

Bibliographic reference:

Survillo EV, Shuvalov YuA. Gendernye osobennosti reproduktivnogo povedeniya studentov [Gender features of students' reproductive behavior]. Journal of New Medical Technologies. 2023;2:36-39. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-36-39. EDN ZPKCXL. Russian.



КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ

Д.В. ХАРИТОНОВ^{*,**}

^{*}ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», пр. Ленина, д. 92, г. Тула, 300600, Россия

^{**}ГУЗ «Тульская детская областная клиническая больница», ул. Бондаренко, д. 39, г. Тула, 300010, Россия

Аннотация. Цель исследования. Проанализировать некоторые особенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей в зависимости от типа конституции. **Материалы и методы исследования.** Обследовано 58 детей в возрасте 12-18 лет с диагнозом язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки, которым проводилось эндоскопическое обследование, выявлялся *Helicobacter pylori* в биоптате и аэротестом. **Результаты и их обсуждение.** Язвенная болезнь чаще выявлена у детей-астеников (67,2%), реже – у гиперстеников (17,3%), и нормостеников (15,5%). Различными методами исследования у детей-астеников (97,4%) чаще, чем у гипер- или нормостеников выявлялось наличие *Helicobacter pylori*. **Заключение.** Дети с астеническим типом конституции наиболее часто подвержены *Helicobacter pylori*-ассоциированной форме язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, чем гиперстеники или нормостеники.

Ключевые слова: дети, конституция, язвенная болезнь.

CONSTITUTIONAL FEATURES OF PEPTIC ULCER OF THE STOMACH AND DUODENUM IN CHILDREN

D.V. KHARITONOV^{*,**}

^{*}Tula State University, 92, Lenin avenue, Tula region, Tula, 300012, Russia

^{**}Tula Children's Regional Clinical Hospital, 39, Bondarenko Street Tula, 300010, Russia

Abstract. The goal of research. To analyze some features of peptic ulcer of the stomach and duodenum in children, depending on the type of constitution. **Material and methods of research.** We examined 58 children aged 12-18 years with a diagnosis of peptic ulcer of the stomach and/or duodenum, who underwent endoscopic examination, Hp was detected in the biopsy and aro test. **Results.** Peptic ulcer disease was more often detected in asthenic children (67.2%), less often in hypersthenic (17.3%) and normosthenics (15.5%). Various research methods in asthenic children (97.4%) revealed the presence of Hp more often than in hyper- or normosthenic children. **Conclusion.** Children with an asthenic type of constitution are more prone to Hp-associated forms of gastric and duodenal ulcers than hypersthenics or normosthenics.

Key words: children, constitution, peptic ulcer.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБ) у детей в последние годы в нашей стране встречается с меньшей частотой, чем это наблюдалось раньше, когда на долю данной нозологии [3] приходилось до 16,4% от общей численности заболевших патологией пищеварительного тракта.

Ряд исследователей [8] полагали, что язвенная болезнь проходит три стадии своего развития: фазу функциональных расстройств желудка и двенадцатиперстной кишки, фазу гастродуоденита и фазу ульцерогенеза.

Высказывалось мнение, что у 5-10% больных гастродуоденит трансформируется в язвенную болезнь [3]. Наиболее взвешенный анализ сегодняшних представлений об этиопатогенезе ЯБ у детей и взрослых содержится в публикациях Я. С. Циммермана и соавт. [11].

После открытия австралийскими учеными J.R. Warren и B.J. Marshall [12] в желудке *Helicobacter pylori* (Hp) сформировалась теория о роли этого бактериального агента в этиопатогенезе ЯБ, что нашло свое главенствующее подтверждение в многочисленных [6-9] исследованиях.

Как представляется нам при неоднократных этиопатологических воздействиях на стенку желудка и двенадцатиперстной кишки у детей в одном случае

развивается тот или иной патоморфологический вариант гастродуоденита, а в другом случае, в зависимости от генетически детерминированных особенностей реагирования на эти воздействия стенки желудка и двенадцатиперстной кишки провоцируется развитие ульцерогенеза [12].

Нам представляется важным изучение возможной роли типа конституции детей на вероятность развития у них ЯБ.

Цель исследования – проанализировать некоторые возможные конституциональные особенности ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки у детей.

Материалы и методы исследования. Нами было обследовано 58 детей в возрасте от 12 до 18 лет (38 мальчиков, 20 девочек), находившихся на стационарном лечении в ГУЗ «Тульская детская областная клиническая больница», которые в дальнейшем наблюдались амбулаторно с диагнозом ЯБ желудка и/или двенадцатиперстной кишки.

Диагноз ЯБ выставлялся на основании общеклинического лабораторного (в том числе серологического исследования крови с целью определения IgG, М к Hp), инструментального обследования (эндоскопического исследования пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки аппаратами «Olimpus» моделей GIF

XPE, GIF XP с забором биопсийного материала из 4-5 участков слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки с дальнейшим патогистологическим исследованием с окраской срезов гематоксилин-эозином, импрегнацией азотнокислым серебром по Вартину-Старри, Куприянову, Кампосу в том числе с целью выявления *Нр*). Всем обследованным проводился аммиачный дыхательный тест с помощью компьютеризированного индикатора ХЕЛИК®-аппарата (производитель ООО «АМА») для выявления *Нр*. Чувствительность данного метода выявления *Нр* составляет 95%, специфичность – 92%.

Всем больным проводилось обязательное ультразвуковое исследование органов брюшной полости, включая исследование желудка и двенадцатиперстной кишки методом акустического контрастирования полых органов [8,9].

Эндоскопическое исследование верхних этажей пищеварительного тракта проводилось обследованным детям при поступлении в стационар в стадии обострения ЯБ, через 9-10 суток после начала этиопатогенетической, в том числе антихеликобактерной эрадикационной терапии, и на 21 сутки от начала терапии.

Для установления типа конституции всем больным детям с ЯБ при поступлении в стационар определялся индекс *Пинье* (ИП) по методике М.В. Черноруцкого [4,5,10].

Для статистической обработки результатов исследования применяли программу *STATISTICA 10.0* (фирма-производитель *Stat-Soft® Inc., USA*).

Результаты и их обсуждение. Среди обследованных нами 58 детей с ЯБ в возрасте от 12 до 18 лет было 38 мальчиков (65,5%) и 20 девочек (34,5%).

Для определения типа конституции [4,5,10] нами был применен метод М. В. Черноруцкого. При данной методике для оценки типа конституции анализировали такие показатели как масса тела, рост, окружность грудной клетки. На основании этих параметров рассчитывали ИП по формуле: $ИП = \frac{\text{длина тела, см}}{\sqrt{\text{масса тела, кг}}}$ – объем грудной клетки в покое, см.

При астении ИП был >30, при гиперстении – менее 10, в случае нормостении варьировали от 10 до 30 [1,5].

Как было установлено, среди пациентов с ЯБ значительно преобладали дети с астеническим типом конституции (67,2%), реже встречались гиперстеники (17,3%) и нормостеники (15,5%). Половых статистических достоверных различий в частоте встречаемости в зависимости от типа конституции среди больных с ЯБ выявлено не было.

Данный факт, на наш взгляд, свидетельствует о том, что дети с астеническим типом телосложения в силу выявленных особенностей функционирования и реагирования на неблагоприятные внешние факторы их иммунной, центральной, периферической нервной системы, эндокринной системы, при однотипных этиопатогенетических воздействиях на организм ребенка неблагоприятных внешних факторов гораздо чаще, чем нормостеники или гиперстеники

склонны к развитию в стенке их желудка и двенадцатиперстной кишки деструктивных изменений (рис.) в виде язвенных дефектов слизистой оболочки.

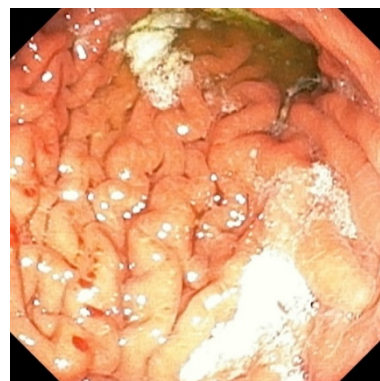


Рис. Эндоскопическая картина мальчика 16 лет с ЯБ желудка в стадии обострения. Просвет желудка спазмирован с мутным, с желчью содержимым. На ригидных, утолщенных складках, особенно в нижнем правом квадранте фотографии видно несколько

В результате эндоскопического исследования пациентов с ЯБ на *Нр* путем выявления этого бактериального возбудителя при гистологическом изучении препаратов, приготовленных из биоптатов стенки желудка и двенадцатиперстной кишки (в очагах желудочной метаплазии и язвенных дефектах) методом световой микроскопии при максимальном увеличении (600-900 раз) было установлено, что у больных-астеников наличие *Нр* микроскопически выявлялось в 94,9% случаев, у нормостеников – в 77,8%, у гиперстеников – в 90% случаев.

Таблица

Частота выявления наличия фактора *Нр* аммиачным аэротестом у детей с ЯБ в стадии обострения в зависимости от конституциональных различий

Тип конституции (общее число обследованных – 58 человек)	Число положительных результатов аммиачного аэротеста на <i>Нр</i> (в абсолютных цифрах и в % к числу детей с данным типом конституции)
Астенический – 39	38 (97,4%)
Нормостенический – 9	6 (66,7%)
Гиперстенический – 10	8 (80%)

Таким образом, статистически достоверно чаще выявлялось обсеменение *Нр* стенки желудка и двенадцатиперстной кишки при гистологическом исследовании взятых эндоскопически биоптатов у детей с астеническим типом конституции, чем у больных гиперстеников и нормостеников. Из числа всех 58 обследованных больных с ЯБ в стадии обострения наличие *Нр* при исследовании биопсийного материала верифицировано у 53 детей (91,4% от общего числа больных). При проведении исследования на выявление *Нр* у всех детей с ЯБ в стадии обострения аммиачным аэротестом (табл.) установлен положитель-

ный результат тестирования у 97,4% детей-астеников. Среди пациентов с ЯБ всех типов конституции аммиачный азототест на *Нр* оказался положительным у 91,4% больных.

В целом проведенные обследования на *Нр* и методом гистологического исследования биопсийного материала из стенки желудка и двенадцатиперстной кишки, взятого при эндоскопии этих органов и методикой определения аммиачного азототеста показало высочайшую степень наличия *Нр* у детей с ЯБ в стадии обострения (до 91,4% всех обследованных). При этом при применении различных способов выявления *Нр* хеликобактер-ассоциированная форма ЯБ у детей-астеников (94,9%) верифицировалась статистически достоверно чаще по сравнению с детьми-гиперстениками (90%) и нормостениками (77,2%).

Заключение. Исходя из вышеизложенного, можно сделать выводы, что, вероятно, в силу predetermined генетических особенностей строения и функционирования стенки желудка и двенадцатиперстной кишки, доминант местного и общего иммунного ответа на контакт с *Нр*, состояния нервной и эндокринной систем, кислотообразующей, секретообразующей функций желудка у детей-астеников по сравнению с гипер- или нормостениками создаются более благоприятные условия для фиксации, размножения *Нр*, что и приводит к запуску процесса ulcerogenesis.

Поэтому дети в возрасте 12–18 лет, в основном мальчики-астеники (67,2%) по сравнению с гиперстениками и нормостениками чаще склонны к развитию ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, что позволяет отнести детей с данным типом конституции в группу риска по развитию данной нозологии пищеварительного тракта.

Литература / References

1. Бунак В.В. Нормальные конституциональные типы в свете данных о корреляциях отдельных признаков. Ученые записки МГУ. Антропология. М.: Изд-во. МГУ, 1940. 59 с. / Bunak VV. Normal constitutional types in the light of data on correlations of individual traits. Scientific notes of Moscow State University. Anthropology. Moscow: MGU Publ.; 1940. Russian.
2. Воробьева А.В. Последние тенденции постановки диагноза острой пневмонии у детей // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №1. Публикация 1-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-1/1-8.pdf> (дата обращения 23.01.2019) / Vorob'eva AV. Poslednie tendentsii postanovki diagnoza ostraya pnevmoniya u detey [Current trends in diagnosis of acute pneumonia in children]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019[cited 2019 Jan 23];1[about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-1/1-8.pdf>.
3. Мазурин А.В., Запруднов А.М. Актуальные проблемы гастроуденита // Вопросы детской гастроэнтерологии. Горький. 1980. №1. С. 54–60 / Mazurin AV, Zaprudnov AM. Aktual'nye problemy gastroduodenita [Actual problems of gastroduodenitis. Voprosy detskoy

gastroenterologii]. Issues of pediatric gastroenterology. Bitter. 1980;1: 54–60. Russian.

4. Никитюк Б.А., Козлов А.И. Новости спортивной и медицинской антропологии // Спортинформ. 1990. №3. С. 121–141 / Nikityuk BA, Kozlov AI. Novosti sportivnoi i meditsinskoi antropologii. [Sports and medical anthropology news]. Sportinform. 1990;3:121–41 Russian.

5. Николаев В.Г., Прохоренков В.И., Винник Ю.Ю. Оценка соматотипа как предрасполагающего фактора к развитию хронического простатита. Сб. матер. конф. «Биомедиц. и биосоц. пробл. интерпат. антропол». СПб, 1999. С. 237–240 / Nikolaev VG, Prohorenkov VI, Vinnik YUYU. Ocenka somatotipa kak predispolagayushchego fak-tora k razvitiyu hronicheskogo prostatita [Evaluation of the somatotype as a predisposing factor for the development of chronic prostatitis]. Collection of conference materials. «Biomedical and biosocial problems of integrative anthropology». Saint Petersburg; 1999. Russian.

6. Сапожников В.Г. Некоторые разделы детских болезней. Тула: Изд-во ТулГУ, 2021. С. 217–225 / Sapozhnikov VG. Nekotoryye razdely detskikh bolezney [Some sections of childhood diseases]. Tula: TulGU Publ; 2021. Russian.

7. Сапожников В.Г., Харитонов Д.В. Взгляд на этиопатогенез хронического гастродуоденита и язвенной болезни у детей (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №2. С. 23–26. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-2-23-26. EDN NBLKTK / Sapozhnikov VG, Kharitonov DV. Vzglyad na etiopatogenez khronicheskogo gastroduodenita i yavzvennoy bolezni u detey (kratkiy obzor literatury) [A view on the etiopathogenesis of chronic gastroduodenitis and peptic ulcers in children (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2022;2:23–26. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-2-23-6. EDN NBLKTK. Russian.

8. Сапожников В.Г., Тарасова О.В., Харитонов Д.В. Избранные главы детской гастроэнтерологии. Монография. Под общей редакцией д.м.н., проф. В. Г. Сапожникова. Тула: Издательство Тульского государственного университета, 2023. 210 с. / Sapozhnikov VG, Tarasova OV, Kharitonov DV. Selected chapters of pediatric gastroenterology. Monograph. Under the general editorship of Doctor of Medical Sciences, prof. V. G. Sapozhnikov. Tula: Tula State University Publishing House; 2023. Russian.

9. Харитонов Д.В., Сапожников В.Г., Савин С.В., Вайс А.В., Осипцов Н.В., Тимошенко И.В., Никишина Ю.И., Судаченкова Т.В. Язвенная болезнь желудка с прободением у ребенка 17 лет (клинический случай) // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №4. С. 45–47. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-45-47. EDN XHAOMC / Kharitonov DV, Sapozhnikov VG, Savin SV, Vais AV, Osipov NV, Timoshenko IV, Nikishina YI, Sudachenkova TV. Yavzennaya bolezni' zheludka s probodeniem u rebenka 17 let (klinicheskiy sluchay) [Gastric ulcer with tressis in a 17-year-old child (clinical case)]. Journal of New Medical Technologies. 2022;4:45–47. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-45-47. EDN XHAOMC. Russian.

10. Щербakov П.Л. Эпидемиология инфекции *Helicobacter pylori* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 1999. №2. С. 8–11 / Shcherbakov PL. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 1999;2:8–11. Russian.

11. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: критический анализ современного состояния проблемы // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. Т. 149, №1. С. 80–89 / Zimmerman YS. Yavzennaya bolezni': kriticheskiy analiz sovremennogo sostoyaniya problemy [Peptic ulcer: a critical analysis of modern state of the problem]. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;1:80–9. Russian.

12. Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration // Lancet. 1984. Vol. 1, N8390. P. 1311–1315. DOI: 10.1016/s0140-6736(84)91816-6 / Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet. 1984;1(8390):1311–5. doi:10.1016/s0140-6736(84)91816-6.

Библиографическая ссылка:

Харитонов Д.В. Конституциональные особенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №2. С. 40–42. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-40-42. EDN OGJDOQ.

Bibliographic reference:

Kharitonov DV. Konstitutsional'nye osobennosti yavzvennoy bolezni zheludka i dvenadsatiperstnoy kishki u detey [Constitutional features of peptic ulcer of the stomach and duodenum in children]. Journal of New Medical Technologies. 2023;2:40–42. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-40-42. EDN OGJDOQ. Russian.

УДК: 616.31 DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-43-47 EDN DEDDAU



ВЫБОР СЛЕПОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ ОТНОСИТЕЛЬНО КЛИНИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ И СРОКОВ ХРАНЕНИЯ ГОТОВЫХ ОТТИСКОВ (обзорная статья)

Е.В. ПРОХОРОВА, С.А.ДУНАЕВ, А.В. АФАНАСЬЕВА, Ж.А. УЛЯШЕВА, В.В. БОРИСОВ, И.Г. ПУСТОХИНА

*Институт стоматологии им. Е.В. Боровского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия*

Аннотация. В современной стоматологии имеет большое значение качество и характеристики оттисковых материалов. Большое разнообразие слепочных материалов, зачастую приводят практикующего врача в замешательство. Сложно определить показания для применения материалов к клинической ситуации. Стоит разделить материалы на виды, для лучшей адаптации на приеме врача-клинициста. Слепочные материалы используются для копирования зубов и окружающих структур полости рта путем создания оттиска, залитого зубным гипсом, для изготовления слепка. Эта процедура обеспечивает трехмерную и точную копию рта, что позволяет проводить стоматологические работы даже в отсутствие пациента. **Цель статьи** заключается в рассмотрении характеристик слепочных материалов относительно клинической ситуации и сроков хранения готовых оттисков. На данный момент оттиски необходимы не только для создания моделей, но также они являются важным диагностическим материалом, позволяющим подтвердить диагноз, на основе которого составляют грамотный план лечения. Применение слепочных материалов в терапевтической стоматологии позволяет выполнять прямые реставрации с очень высокой точностью, благодаря чему функциональность жевательного аппарата соответствует естественному. С их помощью создают матрицы для препарирования зубов и используют их в процессе лечения, точно адаптируя реставрирующие поверхности к зубам-антагонистам. В данной статье рассмотрены характеристики некоторых слепочных материалов в контексте точности получаемых оттисков и возможности их хранения без существенных деформаций. Отдельное внимание в процессе исследования уделено сравнительной характеристике механических и физических свойств эластомерных оттисковых материалов. Также рассмотрены возможности некоторых силиконовых материалов и альгинатов.

Ключевые слова: оттиск, слепок, силикон, усадка, хранение, гибкость.

THE CHOICE OF IMPRESSION MATERIALS IN RELATION TO THE CLINICAL SITUATION AND THE SHELF LIFE OF THE FINISHED IMPRESSIONS (review article)

E.V. PROKHOROVA, S.A. DUNAEV, A.V. AFANASIEVA, J.A. ULYASHEVA, V.V. BORISOV, I.G. PUSTOKHINA

Dentistry Institute named after N.E. Blokhin. E. Borovsky Institute of Dentistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Healthcare of Russia, Trubetskaya str. 8, p. 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract. In modern dentistry, the quality and characteristics of impression materials are of great importance. A wide variety of impression materials, often lead the practitioner to confusion. It is difficult to determine the indications for the application of materials to a clinical situation. It is worth dividing the materials into types, for better adaptation at the reception of a clinician. Impression materials are used to copy teeth and surrounding structures of the oral cavity by creating an impression filled with dental plaster to make an impression. This procedure provides a three-dimensional and exact copy of the mouth, which allows dental work to be carried out even in the absence of the patient. **The purpose** of the article is to consider the characteristics of the impression materials regarding the clinical situation and the shelf life of the finished prints. At the moment, prints are needed not only to create models, but they are also an important diagnostic material that allows you to confirm the diagnosis, on the basis of which they make a competent treatment plan. The use of impression materials in therapeutic dentistry makes it possible to perform direct restorations with very high accuracy, so that the functionality of the chewing apparatus corresponds to the natural. With their help, they create matrices for preparing teeth and use them in the treatment process, precisely adapting the restoring surfaces to the antagonist teeth. This article discusses the characteristics of some impression materials in the context of the accuracy of the impressions obtained and the possibility of their storage without significant deformations. Special attention in the course of the research is paid to the comparative characteristics of the mechanical and physical properties of elastomeric impression materials. The possibilities of some silicone materials and alginates are also considered.

Keywords: impression, silicone, shrinkage, storage, flexibility.

Актуальность. Оттисковые материалы широко применяются в ортопедии и зуботехнических лабораториях, ортодонтии и хирургии. Распределение зубных техников составило 63,8% несъемного протезирования, 23,5% съемного протезирования, 7,8% ортодонтии и 4,8% челюстно-лицевого протезирования [27]. Применение правильной техники оттиска и ма-

териала в зависимости от состояния полости рта человека упрощает работу врача и значительно улучшает качество лечения.

Слепочные материалы, отличаются по таким показателям, как химическая природа, физическое состояние и область применения. Высокие требования к эргономичности использования слепочных матери-

алов на этапе снятия оттисков и точности полученного оттиска привели к тому, что ученые и врачи-практики сосредоточили свое внимание именно на усовершенствовании свойств материалов и повышении их способности структурироваться в эластичном, упругом состоянии [6,27].

Однако несмотря на имеющиеся труды и наработки, ряд проблемных моментов, связанных с определением стабильности размеров и точностью оттисковых материалов остается нерешенным [7]. В частности, отдельного внимания заслуживают вопросы изучения свойств различных слепочных материалов, техник снятия оттисков, а также факторов, влияющих на усадку и точность полученных форм, включая выбор типа вязкости материала, толщину, технику снятия оттиска, удержание оттискового материала на ложке и т.д. [2].

На сегодняшний день не существует единственного оттискового материала, который идеально подходил бы для всех случаев применения. Слепочные материалы обычно классифицируются как гибкие или жесткие на момент удаления из полости рта. В табл. 1 приведена качественная оценка механических и физических свойств эластомерных оттисковых материалов.

Таблица 1

Качественная оценка механических и физических свойств эластомерных оттисковых материалов [19]

Свойства	Аддитивный силикон (PVS)	Полиэфир	Конденсационные силиконы	Полисульфиды
Рабочее время	Короткое-умеренное	Короткое	Короткое	Умеренно-длинное
Время установки	Короткое-умеренное	Короткое	Короткое-умеренное	Умеренно-длинное
Усадка при установке	Очень низкая	Низкая	Умеренно-высокая	Высокая
Восстановление эластичности после удаления	Очень высокая	Высокая	Высокая	Умеренная
Гибкость во время удаления	Низкая	Низкая	Умеренная	Высокая
Прочность на разрыв	Низкоумеренная	Умеренная	Низкоумеренная	Умеренно-высокая
Схватывание под действием небольших сил	Очень низкая	Очень низкая	Низкая	Умеренно-высокая
Смачиваемость гипсовыми смесями	Хорошая	Очень хорошая	Плохая	Умеренная
Выделение газа после установки	Да	Нет	Нет	Нет
Воспроизведение деталей	Отличное	Отличное	Отличное	Отличное

Особую популярность на сегодняшний день получили силиконовые слепочные материалы. Эта группа материалов появилась в ортопедической стоматологии в 50-х гг. XX ст. и в настоящее время является одной из самых распространенных. Силиконы созданы на основе кремнийорганических полимеров

– силиконовых каучуков. Их преимуществами являются следующие: минимальная усадка, высокая точность, эластичность, приятный вкус и запах, удобство в работе. Недостаток – достаточно высокая стоимость по сравнению с другими группами материалов [13,22].

Результаты экспериментов свидетельствуют о том, что современные силиконовые материалы через сутки после получения оттиска имеют небольшие объемные изменения – 0,14-0,60%, остаточную деформацию – 0,2-0,5%, относительное сжатие – 1,3-2,5%, воспроизведение деталей – 22 мкм, текучесть – 0-0,1% [18].

Таблица 2

Физико-механические свойства некоторых силиконов и альгината [1,8,18]

Материалы	Размер выборки (оттиски)	Техника оттиска	Срок хранения	Тип измерений	Спейсер
PVS	N=15	Двухфазный 2-ступенчатый	1 час	Микроскопическое измерение моделей	1 мм 2 мм 3 мм
AL, PVS, CS	N=10	Монофазный	AL - 24 ч S-30 мин	Фотомикрорафия оцифрованные измерения	
PE, PVS	N=10	Двухфазный 1-ступенчатый	1 час	Измерения с помощью лазерного сканера с программным обеспечением для наложения 3D-изображений	
AL, PS, PE, CS, PVS	N=5	Двухфазный 1-ступенчатый, 2-ступенчатый (только S)	PE - 30 мин PVS - 1 ч	Измерения с использованием программного инструмента для получения изображений (сфотографировано)	1 мм
PVS	N=15	Монофазный; двухфазный 1-ступенчатый, 2-ступенчатый; новая 2-ступенчатая инъекция	1 час	Измерения сделаны с помощью сканера	2 мм
PE, PVS	N=10	Двухфазный 1-ступенчатый, 2-ступенчатый	2 часа	Микроскопическое измерение моделей	2 мм
PE, CS, PVS	N=12	Монофазный; двухфазный 2-ступенчатый	8, 16, 24 часа	Микроскопическое измерение моделей	2 мм
CS, PVS	N=3	Двухфазный 1-шаг	0,15, 30, 60, 120 мин; 24 ч; 7 и 14 дней	Измерения с использованием программного инструмента для получения изображений (сфотографировано)	
PVS	N=10	Двухфазный 1-ступенчатый, 2-ступенчатый	Нет	Координатно-измерительная машина	1 мм, 2 мм

В табл. 2 представлены результаты исследований физико-механических свойств некоторых силиконов с учетом размеров образца, техники снятия оттиска, времени хранения, типа измерений и использования спейсера.

В тоже время, несмотря на то, что силиконы обладают абсолютной точностью размеров, особенно А-силиконы, *Samet et al.* [26] в своем исследовании продемонстрировали, что почти 90% литых моделей имеют одну или более видимых ошибок и поэтому требуют дальнейшего исследования и улучшения. В исследовании *Vitti et al.* [28] проведено измерение и сравнение точности размеров гипсовых моделей, отлитых из двух различных конденсационных силиконов и двух различных аддитивных силиконов, путем применения трех техник оттиска (монофазной, двухфазной 1-шаговой и двухфазной 2-шаговой). Измерения всех расстояний гипсовых моделей показывают измененные размеры со значительными отрицательными линейными изменениями (сужение) по сравнению со стандартной (контрольной) моделью, которая была отлита из нержавеющей стали [3].

Из-за высокой стабильности размеров оттиска можно сохранять перед отливкой длительное время, также А-силиконы обладают высокой точностью, коротким временем схватывания, хорошей устойчивостью на разрыв, имеют хорошую совместимость с гипсом [10]. Оттиск может быть отлит несколько раз без ущерба для деталей [22]. Однако материал гидрофобный – область оттиска должна быть сухой, чтобы предотвратить неточности оттиска, к тому же, следует внимательно выбирать перчатки для работы, так как сера, присутствующая в латексных перчатках, может мешать полимеризации основы и катализатора. А-силиконы применяют для изготовления несъемных протезов: коронок, мостов, имплантатов, при челюстно-лицевом протезировании и наличии окклюзии [11,29].

Гипсовые модели, полученные из протестированных аддитивных силиконов, были размерно более точными, чем протестированные конденсационные силиконы, при этом не было отмечено разницы в применяемых техниках снятия оттисков [16].

Полисульфид – наименее жесткий материал (наиболее гибкий из всех эластомеров) с хорошей прочностью на разрыв, наиболее биосовместимый и обладающий высокой детализацией готового оттиска. Однако обладает длительным временем схватывания, должен быть залит в течение получаса, с неприятным запахом и вкусом и может оставлять пятна на одежде. Рекомендуются только в случае полных съемных протезов [19].

Для снятия двухслойных оттисков на практике широко используют оттисковые материалы, имеющие несколько степеней вязкости. В настоящее время это – А- и С-силиконы, так как полисульфидные материалы не нашли широкого применения по ряду

причин, описанных выше. При получении двухслойных слепков особое значение приобретает сбалансированность характеристик материалов для первого и второго слоя. Преимущество этих силиконов в данном случае заключается в близких по значению коэффициентах усадки базисного и корректирующего материала, в то время как в группе С-силиконов разница этих коэффициентов значительна, что отражается на качестве оттиска.

Средняя усадка оттисковых материалов из С-силикона составляет 0,6-1% через 24 часа. А-силиконы показывают усадку 0,15-0,2% через 24 часа. Как и в других химических реакциях, соотношение ингредиентов и смешивание могут сильно повлиять на конечные свойства полимеризованного материала [25].

По сравнению с неводными материалами (такими как полиэфир и аддитивные и конденсационные силиконы), альгинаты недороги [10]. Однако альгинатные слепки могут подвергаться расширению за счет поглощения воды (имбибиция) или сужению за счет потери воды в результате испарения и продолжения реакции раствора (синерезис).

Проведенные исследователями из США опыты показали, что после получения первоначально больших размеров слепка (день 0), при использовании альгинатного материала с расширенной заливкой наблюдалось значительное уменьшение ширины зубов и дуги на день 1, но на день 5 они вернулись к стандартным размерам модели. Сразу после образования геля большой объем свободной воды мог удерживаться наполнителем в альгинатном материале с расширенной заливкой, что вызвало набухание оттиска и привело к уменьшению размеров слепка. С первого по пятый день испарение свободной воды, возможно, помогло этим оттискам уменьшаться, что приводило к увеличению размеров слепков до тех пор, пока они на 5-й день почти полностью повторяли размеры стандартной модели [17].

Заключение. Для изготовления различных стоматологических оттисков на сегодняшний день доступен широкий спектр материалов и методов. Выбор конкретного из них зависит от понимания и опыта клинициста, целей лечения и особенностей пациента.

Силиконовые слепочные материалы получили наибольшее распространение и демонстрируют хорошие показатели точности, а также возможность хранения полученных из них слепков без значительных деформаций и усадки.

Литература / References

1. Арутюнов С.Д. Техника измерения усадки стоматологических оттисков // Российский стоматологический журнал. 2015. Т. 19, № 1. С. 11–13 / Arutyunov S.D. Tekhnika izmereniya usadki stomatologicheskikh ottiskov [Technique for measuring shrinkage of dental impressions]. Rossijskij stomatologicheskij zhurnal. 2015;19(1):11–3. Russian.
2. Ахадова К.А. Выбор слепочных материалов в стоматологии // Forcipe. 2021. Т. 4, № S1. С. 769–770 / Ahadova K.A. Vybore slepochnykh materialov v stomatologii [The choice of impression materials in dentistry]. Forcipe. 2021;4(S1):769–70. Russian.

3. Белянкин И.А., Афанасьева М.М., Асланян М.А. Сравнительная характеристика современных альгинатных и С-силиконовых оттисковых масс // Бюллетень медицинских интернет-конференций. Общество с ограниченной ответственностью «Наука и инновации». 2020. Т. 10, № 5. С. 171–171 / Belyankin IA, Afanas'eva MM, Aslanyan MA. Sravnitel'naya harakteristika sovremennykh al'ginatnykh i S-silikonovykh ottisknykh mass [Comparative characteristics of modern alginate and C-silicone impression masses]. Byulleten' medicinskih internet-konferencij. Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'yu «Nauka i innovacii», 2020;10(5):171. Russian.
4. Величко Е.А., Цаликова Н.А., Цаллагов А.К. Особенности эксплуатации защитных спортивных кап // Российская стоматология. 2022. №3. С. 29–30 / Velichko EA, Calikova NA, Callagov AK. Oso-bennosti eks-pluatacii zashchitnykh sportivnykh kap [Features of operation of protective sports mouthguards]. Rossijskaya stomatologiya. 2022;3:29-30. Russian.
5. Дементьева Н.А. Дезинфекция стоматологических материалов и инструментов в клинике ортопедической стоматологии с применением производных полигексаметилен-гуанидина // Безопасность-2017, 2017. С. 136–141 / Dement'eva NA. Dezinfekciya stomatologicheskikh materialov i instrumen-tov v klinike ortopedicheskoy stomatologii s primeneniem proizvodnykh poligeksameten-guanidina [Disinfection of dental materials and instruments in the clinic of orthopedic dentistry with the use of polyhexamethylene-guanidine derivatives]. Bezopasnost'-2017; 2017. Russian.
6. Жан У.В.К. Материал для получения стоматологических слепков, 1982 / Zhan UVK. Material dlya polucheniya stomatologicheskikh slepkov [Material for obtaining dental impressions]; 1982. Russian.
7. Игнатенко В.В., Тарасюк А.В., Ячменева Л.А. Определение оттисковой эффективности слепочных материалов // Научный вестник. 2016. №4. С. 169 / Ignatenko VV, Tarasyuk AV, Yachmeneva LA. Opredelenie ottisknoy effektivnosti slepochnykh materialov [Determination of impression effectiveness of impression materials]. Nauchnyy vestnik. 2016;4:169. Russian.
8. Машков А.В., Патрушев А.С., Саркитова Ф.С. Обоснование использования а-силиконовой слепочной массы в качестве материала для проведения жевательных проб. В сб. Наука в современном обществе: закономерности и тенденции развития, 2017. С. 230–233 / Mashkov AV, Patrushev AS, Sarkitova FS. Obosnovanie ispol'zovaniya a-silikonovoy slepochnoy massy v kachestve materiala dlya provedeniya zhevatel'-nykh prob. V sb. Nauka v sovremennom obshchestve: zakonornosti i tendencii razvitiya [Justification of the use of a-silicone impression mass as a material for chewing samples. Science in Modern Society: Patterns and Trends of Development]; 2017. Russian.
9. Никитаева А.А., Кухтина Ю.А., Пшевалковская Е.В. Спортивные каппы // Молодой ученый. 2018. № 20. С. 84–86 / Nikitaeva AA, Kuhtina YUA, Pshevalkovskaya EV. Sportivnye kappy [Sports mouthguards]. Molodoy ucheniy. 2018;20:84-6. Russian.
10. Попова И.Н. Неожиданные подробности о зарубежной стоматологии. В сб. Актуальные вопросы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, 2019. С. 95–98 / Popova IN. Neozhidannye podrobnosti o zarubezhnoy stomatologii. V sb. Aktual'nyevoprosystomatologii i chelyustno-licevojhirurgii [Unexpected details about foreign dentistry. In: Topical issues of dentistry and maxillofacial surgery]; 2019. Russian.
11. Садыков М.И., Карнеев А.Н., Тлустенко В.С. Сравнительная оценка эффективности ортопедического лечения больных с полным отсутствием зубов в зависимости от способа получения функциональных слепков // Институт стоматологии. 2007. № 4. С. 64–65 / Sadykov MI, Karneev AN, Tlustenko VS. Sravnitel'naya ocenka effektivnosti ortopedicheskogo lecheniya bol'nykh s polnym otsutstviem zubov v zavisimosti ot sposoba polucheniya funktsional'nykh slepkov [Comparative evaluation of the effectiveness of orthopedic treatment of patients with complete absence of teeth depending on the method of obtaining functional impressions]. Institut stomatologii. 2007;4:64-5. Russian.
12. Сайфиев И.М. Комплексное цифровое планирование в стоматологии. Неделя молодежной науки-2021, 2021. С. 359–359 / Sajfiev IM. Kompleksnoe cifrovoe planirovanie v stomatologii. Nedelya molodezhnoy nauki-2021 [Comprehensive digital planning in dentistry. Youth Science Week 2021]; 2021. Russian.
13. Салыхова В.Р. Оттисковые материалы на основе силиконовых каучуков // Вестник технологического университета. 2018. Т. 21, № 10. С. 122–125 / Salyahova VR. Ottisknye materialy na osnove siloksanovykh kauchukov [Impression materials based on siloxane rubbers]. Vestnik tekhnologicheskogo universiteta. 2018;21(10):122-5. Russian.
14. Ситников Е.В. Современные полиэфирные слепочные массы как универсальное средство достижения высокой точности при съемном и несъемном протезировании // Проблемы стоматологии. 2005. № 4. С. 33–37 / Sitnikov EV. Sovremennye poliefirnye slepochnye massy kak universal'noe sredstvo dostizheniya vysokoy tochnosti pri s'emnom i nes'emnom protezirovanii [Modern polyester impression masses as a universal means of achieving high accuracy in removable and non-removable prosthetics]. Problemy stomatologii. 2005;4:33-7. Russian.
15. Скиба А.С. Состояние стоматологического статуса у профессиональных спортсменов. Профилактика стоматологических заболеваний. World science: problems and innovations, 2022. С. 151–154 // Skiba AS. Sostoyanie stomatologicheskogo statusa u professional'nykh sportsmenov. Profilaktika stomatologicheskikh zabolevanij. World science: problems and innovations [The state of dental status in professional athletes. Prevention of dental diseases. World science: problems and innovations]; 2022. Russian.
16. Чурзина Ю.О. Оттисковые материалы. В сб. Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины, 2017. С. 285 / Churzina YU. O. Ottisknye materialy. V sb. Aktual'nye problem eksperimental'noj i klinicheskoy mediciny [Impression materials. In: Actual problems of experimental and clinical medicine]; 2017. Russian.
17. Baig M.R., Omar R. Association of fit of partial denture metal framework with various framework design features using alginate as a final impression material: A prospective clinical study // Journal of Dentistry. 2021. Vol. 107. P. 103608 / Baig MR, Omar R. Association of fit of partial denture metal framework with various framework design features using alginate as a final impression material: A prospective clinical study. Journal of Dentistry. 2021;107:103608.
18. Choi J. J. E., Chen S., Waddell J. N. Investigation of dental elastomers as oral mucosa simulant materials // Clinical and Experimental Dental Research. 2021. Vol. 7, № 5. P. 754–762 / Choi JJE, Chen S, Waddell JN. Investigation of dental elastomers as oral mucosa simulant materials. Clinical and Experimental Dental Research. 2021;7(5):754-62.
19. Dental Impression Materials. Ranjan Gupta; Melina Brizuela, 2021 / Dental Impression Materials. Ranjan Gupta; Melina Brizuela; 2021.
20. Dentistry. Elastomeric impression and bite registration materials. London: British Standards Institution, 2021. P. 42 / Dentistry. Elastomeric impression and bite registration materials. London: British Standards Institution; 2021.
21. Disinfection of dental impressions: knowledge and practice among dental technicians. Noor Al Mortadi, Aceil Al-Khatib, Kareem H Alzoubi, Omar F Khabour. 2019. Vol. 11. P. 103–108 / Disinfection of dental impressions: knowledge and practice among dental technicians. Noor Al Mortadi, Aceil Al-Khatib, Kareem H Alzoubi, Omar F Khabour. 2019;11:103-8.
22. Kumar D., Madihalli A.U., Reddy K.R., Rastogi N., Pradeep N.T. Elastomeric impression materials: a comparison of accuracy of multiple pours // J Contemp Dent Pract. 2011. Vol. 12, №4. P. 272–278 / Kumar D, Madihalli AU, Reddy KR, Rastogi N, Pradeep NT. Elastomeric impression materials: a comparison of accuracy of multiple pours. J Contemp-DentPract. 2011;12(4):272-8.
23. Matsui C., Mizuno H., Roche N. Use of Dental Impression Silicone to Fabricate Simple Surgical Guides in Mandibular Reconstruction // Journal of Craniofacial Surgery. 2022. Vol. 33, № 1. P. e28–e30 / Matsui C, Mizuno H, Roche N. Use of Dental Impression Silicone to Fabricate Simple Surgical Guides in Mandibular Reconstruction. Journal of Craniofacial Surgery. 2022;33(1):e28-30.
24. Naumovski B., Kapushevskaya B. Dimensional stability and accuracy of silicone-based impression materials using different impression techniques—a literature review // Prilozi. 2017. Vol. 38, № 2. P. 131–138 / Naumovski B, Kapushevskaya B. Dimensional stability and accuracy of silicone-based impression materials using different impression techniques—a literature review. Prilozi. 2017;38(2):131-8.
25. Rameez M. Clinical implications of elastomeric impression materials used for complete denture construction // Dentistry and Medical Research. 2018. Vol. 6, № 1. P. 19 / Rameez M. Clinical implications of elastomeric impression materials used for complete denture construction // Dentistry and Medical Research. 2018;6(1):19.
26. Samet N. A clinical evaluation of fixed partial denture impressions // The Journal of prosthetic dentistry. 2005. Vol. 94, №. 2. P. 112–

117 / Samet N. A clinical evaluation of fixed partial denture impressions. The Journal of prosthetic dentistry. 2005;94(2):112-7.

27. Tracked Changes. Dentistry. Hydrocolloid impression materials, 2021. P. 120 / Tracked Changes. Dentistry. Hydrocolloid impression materials; 2021.

28. Vitti R.P., da Silva M.A., Consani R.L., Sinhoreti M.A. Dimensional accuracy of stone casts made from silicone-based impression materials and three impression techniques // Braz Dent J. 2013. Vol. 24, №5. P. 498–502 / Vitti RP, da Silva MA, Consani RL, Sinhoreti MA. Dimensional accuracy of stone casts made from silicone-based impression materials and three impression techniques. BrazDent J. 2013;24(5):498-502.

29. Walker M.P. Moisture effect on polyether and polyvinylsilox-

ane dimensional accuracy and detail reproduction // Journal of Prosthodontics: Implant, Esthetic and Reconstructive Dentistry. 2005. Vol. 14. № 3. P. 158–163 / Walker MP. Moisture effect on polyether and polyvinylsiloxane dimensional accuracy and detail reproduction. Journal of Prosthodontics: Implant, Esthetic and Reconstructive Dentistry. 2005;14(3):158-63.

30. Yamazaki F. Determination of the lingual border of lower complete dentures: How to use a silicone impression material? // Journal of Oral Rehabilitation. 2020. Vol. 47, № 5. P. 613–619 / Yamazaki F. Determination of the lingual border of lower complete dentures: How to use a silicone impression material?. Journal of Oral Rehabilitation. 2020;47(5):613-9.

Библиографическая ссылка:

Прохорова Е.В., Дунаев С.А., Афанасьева А.В., Уляшева Ж.А., Борисов В.В., Пустохина И.Г. Выбор слепочных материалов относительно клинической ситуации и сроков хранения готовых оттисков (обзорная статья) // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №2. С. 43–47. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-43-47. EDN DEDDAU.

Bibliographic reference:

Prokhorova EV, Dunaev SA, Afanasieva AV, Ulyasheva JA, Borisov VV, Pustokhina IG. Vybore slepochnykh materialov otnositel'no klinicheskoy situatsii i srokov khraneniya gotovykh ottiskov (obzornaya stat'ya) [The choice of impression materials in relation to the clinical situation and the shelf life of the finished impressions (review article)]. Journal of New Medical Technologies. 2023;2:43-47. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-43-47. EDN DEDDAU. Russian.



ВЛИЯНИЕ МАТЕРИАЛА РАБОЧЕЙ МОДЕЛИ НА КАЧЕСТВО ИЗГОТАВЛИВАЕМЫХ КАПП (обзор литературы)

В.В. БОРИСОВ, А.В. СЕВБИТОВ, Я.С. ВОЛКОВА, А.В. АФАНАСЬЕВА, Ж.А. УЛЯШЕВА

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация. Каппы получили большую популярность в современном мире благодаря их широкому применению – от защиты до лечения. Качество создаваемых капп напрямую зависит от технологии и выбранного метода их изготовления. Однако, вне зависимости от выбранной техники, процесс создания каппы включает в себя ряд следующих этапов: снятие оттиска ротовой полости, подготовку рабочей модели, манипуляции с выбранными термопластичными листами и окончательную процедуру формования. Несмотря на большое количество исследований, посвящённых проблеме производства капп, всё ещё остаются спорные моменты, требующие подробного изучения. В том числе, нуждаются в рассмотрении и обсуждении вопросы, связанные с влиянием этапов производства капп на толщину и конечную точность посадки каппы, что отражается на качестве итогового изделия. *Цель данной статьи* – подробное изучение одного из начальных этапов изготовления капп: процесса создания рабочих моделей и их подготовки к последующим этапам производства капп. Особое внимание уделяется материалам рабочих моделей – гипсу и полиуретану: их физико-механическим свойствам, преимуществам и недостаткам применения в качестве материала для рабочих моделей. Кроме того, рассмотрены возможности применения 3D-технологий в процессе создания рабочей модели и материалы для 3D-моделирования.

Ключевые слова: каппы, изготовление каппы, рабочие модели, гипсовые модели, полиуретановые модели, 3D-печать, стоматологические изделия.

INFLUENCE OF THE MATERIAL OF THE WORKING MODEL ON THE QUALITY OF THE MANUFACTURED MOUTHGUARDS (literature review)

V.V. BORISOV, A.V. SEVBITOV, YA.S. VOLKOVA, A.V. AFANAS'EVA, ZH.A. ULYASHEVA

FSAEI HE I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Trubetskaya Str., 8, Moscow, 119991, Russia

Abstract. Mouthguards have gained great popularity in the modern world due to their wide application - from protection to treatment. The quality of the created mouthguards directly depends on the technology and the chosen method of their manufacture. However, regardless of the chosen technique, the process of creating a mouth guard includes a number of the following steps: removal of the impression of the oral cavity, preparation of the working model, manipulation with the selected thermoplastic sheets and the final molding procedure. Despite the large number of studies devoted to the problem of the production of mouthguards, there are still controversial points that require detailed study. In particular, issues related to the influence of the stages of the production of mouthguards on the thickness and final accuracy of the mouthguard fit need to be considered and discussed, which affects the quality of the final product. *The purpose* of this article is a detailed study of one of the initial stages of the manufacture of mouthguards: the process of creating working models and their preparation for the subsequent stages of the production of mouthguards. Special attention is paid to the materials of working models - gypsum and polyurethane: their physical and mechanical properties, advantages and disadvantages of using as a material for working models. In addition, the possibilities of using 3D technologies in the process of creating a working model and materials for 3D modeling are considered.

Keywords: mouthguards, making a mouthguards, working models, plaster models, polyurethane models, 3D printing, dental products.

Изготовление капп. Каппы получили большую популярность в современном мире благодаря их широкому применению – от защиты до лечения. Качественно изготовленные каппы способствуют снижению риска и тяжести орорациальных травм, как для твердых, так и для мягких тканей, увеличивают эффективность ортодонтического лечения, являются важнейшим инструментом в домашнем отбеливании зубов и т.д. [1,19,20,27].

В свою очередь качество каппы определяется её толщиной и точностью посадки. Согласно литературным данным, режущие края и бугорки зубов считаются критическими участками каппы и должны

иметь толщину около 4 мм, область каппы, включающая губную поверхность – 3 мм [7]. Оптимальная толщина каппы в области окклюзионной поверхности – 2 мм, благодаря чему обеспечивается стабильный окклюзионный контакт [21]. Наконец, нёбная поверхность должна иметь толщину примерно 1 мм, в то время как нёбному фланцу следует выходить на 10 мм над десневым краем [11].

Недостаточная и/или неправильная толщина участков каппы может привести не только к значительному снижению ожидаемого эффекта применения капп, но и к деформации челюсти и последующему её перелому в случае применения каппы в ка-

честве защитного средства в каких-либо травматич- ных видах спорта [28].

На толщину и точность посадки каппы оказы- вает непосредственное влияние каждый этап изго- товления каппы, что подчеркивает необходимость внимательного прохождения каждого шага произ- водства [22,23]. Процесс создания идеальной каппы начинается со снятия слепка ротовой полости, на ос- нове которого изготавливается рабочая модель [14]. Наиболее популярными материалами рабочих моде- лей являются гипс и полиуретан. Рассмотрим плюсы и минусы каждого материала и моделей, сформиро- ванных на их основе, а также сами этапы подготовки рабочих моделей.

Гипсовые рабочие модели. В процессе созда- ния гипсовых рабочих моделей особенно часто ис- пользуется супергипс 4 класса [1,6]. Его преимуще- ства по сравнению с гипсами других типов на при- мере высокопрочного зуботехнического гипса α -госк компании *Celit*: плотное строение и малая удельная поверхность, низкое водопотребление (23 мл/100 г), высокая прочность [35]. Прочность при сжатии через 1 час – не менее 35 МПа, линейное расширение через 2 часа – не более 0,15%. Начало твердения – не менее 3 мин, окончание твердения – не более 30 мин.

К достоинствам гипсовых моделей можно отне- сти простоту в использовании и высокую прочность, которая помогает выдерживать процедуры обрезки. Благодаря последней характеристике возможно со- здание точных моделей, на основе которых непо- средственно изготавливаются каппы.

Однако, несмотря на большое количество плю- сов гипсовых моделей, необходимо отметить и их не- достатки: время хранения гипсовых моделей, риск повреждения или поломки, их большой вес и трудно- сти в обмене данными с другими специалистами, участвующими в работе с пациентом [18].

В ходе создания гипсовых моделей в получен- ный ранее оттиск под действием вибрации залива- ется порошок гипса, чтобы смесь достигала самых глубоких деталей, и оставляется для высыхания и оседания [14]. Стоит отметить, что с целью получения точных рабочих моделей нёбная часть оттиска гипсо- вым материалом не заливается. После этого шага ак- куратно устраняются недостатки каймы. Гипсовая модель должна включать все зубы до вторых корен- ных зубов. В частности, следует обратить внимание на наличие дистальной поверхности этих зубов, нёб- ной или язычной поверхности, уздечки губ и щёчных краёв. Кроме того, необходимо соблюдать достаточ- ные размеры дентальной модели, чтобы покрывать вестибулярную область, особенно губной фланец, в пределах 2 мм. Граница губного фланца должна быть изогнута, а нёбная граница – сужена [25]. Бугры зубов также необходимо полностью включить в форму.

При создании гипсовых моделей необходимо об-

ратить внимание на некоторые нюансы. Согласно ра- ботам японских коллег, на толщину изготавливаемых капп огромное влияние оказывают угол наклона ра- бочей модели, перемещение рабочей модели непо- средственно перед формированием каппы, а также положение рабочей модели во время процесса фор- мования [30].

Большой вклад в изучение угла наклона рабочих моделей и выяснение его значения в формировании толщины капп внесли Муцуми Такахаси вместе с со- авторами [31], а также Фуми Мидзухаси совместно со своими коллегами [24].

При изучении роли угла рабочей модели в фор- мировании капп [31] были использованы три гипсо- вые модели, изготовленные таким образом, чтобы угол передних зубов к основанию модели составлял 90°, 100°, 110°. По результатам проведённых экспери- ментов, была выявлена следующая закономерность: толщина каппы уменьшалась по мере увеличения угла модели. Таким образом, модели с тупым углом способствуют истончению капп, что уменьшает их прочность и качество. К аналогичному выводу при- шла и группа исследователей под руководством Ф. Мидзухаси [24].

В других исследованиях, также проведёнными М. Такахаси [29,32-34] была изучена роль переме- щения рабочей модели непосредственно перед форми- рованием каппы. Использовались гипсовые рабочие модели, был применён метод вакуумной формовки. *Лист этиленвинилацетата (EVA)* размягчали до тех пор, пока он не проседал на 15 мм, после чего каркас с листом опускали, чтобы покрыть им модель. Рабо- чую модель перемещали вперёд на 20 мм и включали вакуум. Толщину полученной каппы сравнивали с толщиной контрольной каппы, перемещение кото- рой не производилось. Отмечено, что толщина пере- мещённой каппы больше примерно в 1,5 раза по сравнению с обычным методом формования, что, несомненно, положительно влияет на её качество.

Полиуретановые рабочие модели. Другим по- популярным материалом для изготовления моделей яв- ляется полиуретан («Денталур», «Пенталур»). Достоин- ствами полиуретана считаются высокая прочность, устойчивость к сколам и температурным перепадам, минимальная усадка (примерно 1%), отсутствие исти- рания, большой срок эксплуатации конструкции, лёг- кость, а также отсутствие адгезии материалов для фор- мирования капп к полиуретановым рабочим моделям. Полиуретановые модели обладают высокой точно- стью воспроизведения, именно поэтому он широко используется как для изготовления рабочих моделей методом литья, так и методом 3D-печати.

К недостаткам полиуретана можно отнести не- большой срок годности, короткое время схватывания и длительное время отверждения, чувствительность к влаге (образуются поры).

Полиуретан получил широкое применение в стоматологии. Его применяют не только для изготовления рабочих моделей, но и для создания зубных протезов [3,4]. Высока упругость и гибкость полиуретановых конструкций. Кроме того, полиуретан не вызывает аллергии, устойчив к высоким нагрузкам и перепадам температуры, что существенно продлевает время эксплуатации полиуретановых зубных протезов [2].

Интересен вопрос применения полиуретана в 3D-печати рабочих моделей [13]. Благодаря 3D-технологиям появляется возможность контроля формы и толщины модели в любой её точке, а также быстрой корректировки дефектов, увеличивается скорость создания рабочих моделей [26]. Данные особенности обеспечиваются благодаря наличию так называемой «виртуальной лаборатории» [12], в которой содержатся и редактируются трёхмерные модели (полученные в ходе 3D-сканирования слепка или непосредственно ротовой полости) для последующей печати.

Существует множество форматов файлов для хранения подобного рода информации, однако наибольшую популярность получили STL-файлы [8-10,15,17]. STL-файлы кодируют геометрию модели в виде множества маленьких треугольников, число которых увеличивается по мере увеличения точности представления модели, что, в свою очередь, влияет на размер файла. Файлы слишком большого размера не могут быть обработаны 3D-принтером, что является вместе с высокой стоимостью оборудования, а также возможным наличием технических ошибок недостатком 3D-технологий [5,18].

Необходимо также отметить, что в качестве материала для 3D-печати рабочих моделей используется не только полиуретан, стремительно расширяется разнообразие фотополимерных смол. Так, компания *HARZ Labs* предлагает широкий выбор материалов, среди которых фотополимер *HARZ Labs Dental Peach*, который обеспечивает высокую точность печати и подгонки после отливки [37]. Его усадка составляет менее 0,5%, твёрдость по Шору *D* высокая и составляет 85-87, прочность на растяжение также высокая – 60Н/мм², материал устойчив к термическим воздействиям: долговременная стабильность при 100 °С, кратковременная стабильность до 180 °С. Смола не имеет запаха и не вызывает раздражения слизистых, что позволяет использовать данный материал в условиях естественной вентиляции в отсутствии специального оборудования.

Аналогичные материалы производит компания *Formlabs*. Фотополимерная смола *Formlabs Draft Resin* идеально подходит для изготовления рабочих моделей под элайнеры благодаря высокой детализации и гладкой поверхности [36]. Кроме того, данная смола обладает высоким пределом прочности при растяжении – 52 МПа. Ударная прочность материала по Изоду с надрезом – 26 Дж/м, температура изгиба под

нагрузкой при 1,8 МПа – 57 °С, температура изгиба под нагрузкой при 0,45 МПа – 74 °С.

Согласно исследованиям профессора Цзиня и его команды, модели, изготовленные из фотополимерных смол, превосходят в точности воспроизведения гипсовые модели, что является их бесспорным преимуществом. Кроме того, фотополимерные смолы позволяют расширить диапазон применения 3D-технологий в стоматологии [16]. Так, различные фотополимерные материалы могут быть использованы для печати хирургических шаблонов, ортезов, кап, индивидуальных оттисковых ложек и многих других изделий.

Выводы. Таким образом, материалы рабочих моделей оказывают большое влияние на толщину и точность посадки кап, их качество. Использование гипса в качестве материала для рабочих моделей проверено долгой историей, однако имеющиеся недостатки породили альтернативные материалы, в том числе полимерные, которые в сравнении с гипсом имеют ряд преимуществ: отсутствие адгезии материалов для формирования кап к рабочей модели, а также само качество рабочих моделей, что в свою очередь уменьшает затраты и время на их изготовление. Неоспоримым фактом является возможность применения полимеров в стоматологической 3D-печати, тогда как гипс в данной технологии использован быть не может.

Литература / References

1. Галонский В.Г., Кунгуров С.В., Чернов В.Н., Тарасова Н.В., Градобоев А.В. Изготовление защитных спортивных кап для детей и взрослых в стоматологической практике. В сб. Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях севера, 2021. С. 201–228 / Galonsky VG, Kungurov SV, Chernov VN, Tarasova NV, Gradoboev AV. Izgotovlenie zashchitnykh sportivnykh kap dlya detey i vzroslykh v stomatologicheskoy praktike. V sb. Aktual'nye problemy i perspektivy razvitiya stomatologii v usloviyakh severa [Sports mouthguards production for children and adults in dental practice. Aktual'nye problemy i perspektivy razvitiya stomatologii v usloviyakh severa]; 2021. Russian.
2. Мартынов С.А., Смердина Ю.Г. Полиуретан – решение проблем пострезекционного протезирования // Современные проблемы науки и образования. 2016. №2 С. 92–92. / Martynov SA, Smerdina YuG. Poliuretan – reshenie problem postrezektsionnogo protezirovaniya [Polyurethane solution for post-resection prosthesis]. Modern problems of science and education. 2016;2:92. Russian.
3. Петросян А.Ф., Лебеденко И.Ю. Выбор базисного материала для профилактики поломок протезов при ортопедическом лечении больных с полным отсутствием зубов на верхней челюсти при различной конфигурации неба // Евразийский союз ученых. 2019. Т. 3, № 69. С. 23–28. DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2019.3.69.491 / Petrosyan AF, Lebedenko IYu. Vybór bazisnogo materiala dlya profilaktiki polomok protezov pri ortopedicheskom lechenii bol'nykh s polnym otsutstviem zubov na verkhney chelyusti pri razlichnoy konfiguratsii neba [Mathematical modelling of stresses in the multi-thickness basis of removable plate prosthesis with pronounced torus of the upper jaw]. Evrazijskiy soyuz uchenykh. 2019;3(69):23-8. DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2019.3.69.491. Russian.
4. Смердина Ю.Г., Смердина Л.Н., Мартынов С.А. Ортопедическое лечение взрослых пациентов с дефектами верхней челюсти и мягкого неба. В сб. Актуальные вопросы стоматологии, 2018. С. 393–397 / Smerdina YuG, Smerdina LN, Martynov SA. Ortopedicheskoe lechenie vzroslykh patsientov s defektami verkhney chelyusti i myagkogo neba. V sb. Aktual'nye voprosy stomatologii [Ortopedicheskoe lechenie

vzroslykh pacientov s defektami verhney chelyusti i myagkogo neba. Aktual'nye voprosy stomatologii; 2018. Russian.

5. Чевычелова О.Н., Зубкова А.А. Реализация 3D-сканирования и 3D-печати в ортопедической стоматологии. Преимущества и недостатки. World science: problems and innovations, 2019. С. 239–241 / Chevychelova ON, Zubkova AA. Realizatsiya 3D-skanirovaniya i 3D-pechati v ortopedicheskoy stomatologii. Preimushchestva i nedostatki. World science: problems and innovations [Implementation of 3D scanning and 3D printing for the production of surgical templates. Advantages and disadvantages. World science: problems and innovations]; 2019. Russian.

6. Al-Qahtani M., Alrefaie M., Altamimi A., Aljowayed I., Qahtani M., Al-Qahtani A., Habib S. Evaluation of Pre-Alginate Impression Preparation Methods in the Surface Accuracy of Dental Cast // The Saudi dental journal. 2019. Vol. 31, № 4. P. 451–456. DOI: 10.1016/j.sdentj.2019.04.005 / Al-Qahtani M., Alrefaie M., Altamimi A., Aljowayed I., Qahtani M., Al-Qahtani A., Habib S. Evaluation of Pre-Alginate Impression Preparation Methods in the Surface Accuracy of Dental Cast. The Saudi dental journal. 2019;31(4):451–6. DOI: 10.1016/j.sdentj.2019.04.005.

7. Bochnig M.S., Oh M.J., Nagel T., Ziegler F., Jost-Brinkmann P.G. Comparison of the shock absorption capacities of different mouthguards // Dental traumatology. 2017. Vol. 33, №3. P. 205–213. DOI: 10.1111/edt.12324 / Bochnig MS, Oh MJ, Nagel T, Ziegler F, Jost-Brinkmann PG. Comparison of the shock absorption capacities of different mouthguards. Dental traumatology. 2017;33(3):205–13. DOI: 10.1111/edt.12324.

8. Borohovitz C.L., Abraham Z., Redmond W.R. The diagnostic advantage of a CBCT-derived segmented STL rendition of the teeth and jaws using an AI algorithm // Journal of clinical orthodontics: JCO. 2021. Vol. 55, № 6. P. 361–369 / Borohovitz CL, Abraham Z, Redmond WR. The diagnostic advantage of a CBCT-derived segmented STL rendition of the teeth and jaws using an AI algorithm. Journal of clinical orthodontics: JCO. 2021;55(6):361–9.

9. Cai T., Rybicki F.J., Giannopoulos A.A., Schultz K., Kumamaru K.K., Liacouras P., Demehri S., Shu Small K.M., Mitsouras D. The residual STL volume as a metric to evaluate accuracy and reproducibility of anatomic models for 3D printing: application in the validation of 3D-printable models of maxillofacial bone from reduced radiation dose CT images // 3D printing in medicine. 2015. Vol. 1, № 1. P. 2. DOI: 10.1186/s41205-015-0003-3 / Cai T, Rybicki FJ, Giannopoulos AA, Schultz K, Kumamaru KK, Liacouras P, Demehri S, Shu Small KM, Mitsouras D. The residual STL volume as a metric to evaluate accuracy and reproducibility of anatomic models for 3D printing: application in the validation of 3D-printable models of maxillofacial bone from reduced radiation dose CT images. 3D printing in medicine. 2015;1(1):2. DOI: 10.1186/s41205-015-0003-3.

10. García-Gil I., Perez de la Calle C., Lopez-Suarez C., Pontevedra P., Suarez M.J. Comparative analysis of trueness between conventional and digital impression in dental-supported fixed dental prosthesis with vertical preparation // Journal of clinical and experimental dentistry. 2020. Vol. 12, № 9. P. 896–901. DOI: 10.4317/jced.56967 / García-Gil I, Perez de la Calle C, Lopez-Suarez C, Pontevedra P, Suarez MJ. Comparative analysis of trueness between conventional and digital impression in dental-supported fixed dental prosthesis with vertical preparation. Journal of clinical and experimental dentistry. 2020;12(9):896–901. DOI: 10.4317/jced.56967.

11. Guérard S., Barou J.-L., Petit J., Poisson P. Characterization of mouthguards: Impact performance // Dental Traumatology. 2017. Vol. 33, №4. P. 281–287. DOI: 10.1111/edt.12329 / Guérard S, Barou J-L, Petit J, Poisson P. Characterization of mouthguards: Impact performance. Dental Traumatology. 2017; 33(4):281–7. DOI: 10.1111/edt.12329.

12. Gürel G., Paolucci B., Iliev G., Filtchev D., Schayder A. The fifth dimension in esthetic dentistry // The international journal of esthetic dentistry. 2021. Vol. 16, № 1. P. 10–32 / Gürel G, Paolucci B, Iliev G, Filtchev D, Schayder A. The fifth dimension in esthetic dentistry. The international journal of esthetic dentistry. 2021;16(1):10–32.

13. Huang G., Wu L., Hu J., Zhou X., He F., Wan L., Pan S.T. Main applications and recent research progresses of additive manufacturing in dentistry // BioMed research international. 2022. DOI: 10.1155/2022/5530188 / Huang G, Wu L, Hu J, Zhou X, He F, Wan L, Pan ST. Main applications and recent research progresses of additive manufacturing in dentistry. BioMed research international. 2022. DOI: 10.1155/2022/5530188.

14. Ibrahim M.F., Wahab M.S., Rahim E. Rapid fabrication of functional mouthguard using rapid tooling approach // ARPN Journal of Engineering and Applied Sciences. 2016. Vol. 11, № 12. P. 7645–7649 / Ibrahim MF, Wahab MS, Rahim E. Rapid fabrication of functional mouthguard using rapid tooling approach. ARPN Journal of Engineering and Applied Sciences. 2016;11(12):7645–9.

15. Jiao F., Huang L., Song R., Huang H. An Improved STL-LSTM Model for Daily Bus Passenger Flow Prediction during the COVID-19 Pandemic // Sensors (Basel, Switzerland). 2021. Vol. 21, № 17. P. 5950. DOI: 10.3390/s21175950 / Jiao F, Huang L, Song R, Huang H. An Improved STL-LSTM Model for Daily Bus Passenger Flow Prediction during the COVID-19 Pandemic. Sensors (Basel, Switzerland). 2021;21(17):5950. DOI: 10.3390/s21175950.

16. Jin S.J., Kim D.Y., Kim J.H., Kim W.C. Accuracy of Dental Replica Models Using Photopolymer Materials in Additive Manufacturing: In Vitro Three-Dimensional Evaluation // Journal of Prosthodontics. 2019. Vol. 28, № 2. P. 557–562. DOI: 10.1111/jopr.12928 / Jin SJ, Kim DY, Kim JH, Kim WC. Accuracy of Dental Replica Models Using Photopolymer Materials in Additive Manufacturing: In Vitro Three-Dimensional Evaluation. Journal of Prosthodontics. 2019;28(2):557–62. DOI: 10.1111/jopr.12928.

17. Kamio T., Suzuki M., Asaumi R., Kawai T. DICOM segmentation and STL creation for 3D printing: a process and software package comparison for osseous anatomy // 3D printing in medicine. 2020. Vol. 6, № 1. P. 17. DOI: 10.1186/s41205-020-00069-2 / Kamio T, Suzuki M, Asaumi R, Kawai T. DICOM segmentation and STL creation for 3D printing: a process and software package comparison for osseous anatomy. 3D printing in medicine. 2020;6(1):17. DOI: 10.1186/s41205-020-00069-2.

18. Kasparova M., Grafova L., Dvorak P., Dostalova T., Prochazka A., Eliasova H., Prusa J., Kakawand S. Possibility of reconstruction of dental plaster cast from 3D digital study models // BioMedical Engineering OnLine. 2013. Vol. 12, №1. P. 49. DOI: 10.1186/1475-925X-12-49 / Kasparova M, Grafova L, Dvorak P, Dostalova T, Prochazka A, Eliasova H, Prusa J, Kakawand S. Possibility of reconstruction of dental plaster cast from 3D digital study models. BioMedical Engineering OnLine. 2013;12(1):49. DOI: 10.1186/1475-925X-12-49.

19. Knapik J.J., Hoedebecke B.L., Mitchener T.A. Mouthguards for the prevention of orofacial injuries in military and sports activities: Part 1: History of Mouthguard use // Journal of special operations medicine. 2020. Vol. 20, №2. P. 139–143 / Knapik JJ, Hoedebecke BL, Mitchener TA. Mouthguards for the prevention of orofacial injuries in military and sports activities: Part 1: History of Mouthguard use. Journal of special operations medicine. 2020;20(2):139–43.

20. Knapik J.J., Hoedebecke B.L., Mitchener T.A. Mouthguards for the prevention of orofacial injuries in military and sports activities: Part 2, Effectiveness of mouthguard for protection from orofacial injuries // Journal of special operations medicine. 2020. Vol. 20, №3. P. 114–116 / Knapik JJ, Hoedebecke BL, Mitchener TA. Mouthguards for the prevention of orofacial injuries in military and sports activities: Part 2, Effectiveness of mouthguard for protection from orofacial injuries. Journal of special operations medicine. 2020;20(3):114–6.

21. Mizuhashi F., Koide K. Formation of vacuum-formed and pressure-formed mouthguards // Dental Traumatology. 2017. Vol. 33, №4. P. 295–299. DOI: 10.1111/edt.12337 / Mizuhashi F, Koide K. Formation of vacuum-formed and pressure-formed mouthguards. Dental Traumatology. 2017;33(4):295–9. DOI: 10.1111/edt.12337.

22. Mizuhashi F., Koide K., Takahashi M. New fabrication method to maintain proper mouthguard thickness // Dental traumatology. 2016. Vol. 32, №2. P. 85–89. DOI: 10.1111/edt.12208 / Mizuhashi F, Koide K, Takahashi M. New fabrication method to maintain proper mouthguard thickness. Dental traumatology. 2016;32(2):85–9. DOI: 10.1111/edt.12208.

23. Mizuhashi F., Koide K., Takahashi M. Variations in mouthguard thickness according to fabrication method // Dental traumatology. 2015. Vol. 31, №2. P. 130–135. DOI: 10.1111/edt.12128 / Mizuhashi F, Koide K, Takahashi M. Variations in mouthguard thickness according to fabrication method. Dental traumatology. 2015;31(2):130–5. DOI: 10.1111/edt.12128.

24. Mizuhashi F., Koide K., Mizuhashi R. Influence of working model angle on the formation of a pressure-formed mouthguard // Dental traumatology. 2017. Vol. 33, №3. P. 189–193. DOI: 10.1111/edt.12317 / Mizuhashi F, Koide K, Mizuhashi R. Influence of working model angle on the formation of a pressure-formed mouthguard. Dental traumatology. 2017;33(3):189–93. DOI: 10.1111/edt.12317.

25. Parker K., Marlow B., Patel N., Gill D.S. A review of mouthguards: Effectiveness, types, characteristics and indications for use // *British Dental Journal*. 2017. Vol. 222, №8. P. 629–633. DOI: 10.1038/sj.bdj.2017.365 / Parker K, Marlow B, Patel N, Gill DS. A review of mouthguards: Effectiveness, types, characteristics and indications for use. *British Dental Journal*. 2017;222(8):629-33. DOI: 10.1038/sj.bdj.2017.365.
26. Saunders J., Libner M., Townsend D., Petrinic N., Bergmann J. Impact behaviour of 3D printed cellular structures for mouthguard applications // *Scientific reports*. 2022. Vol. 12, №1. P. 4020. DOI: 10.1038/s41598-022-08018-1 / Saunders J, Libner M, Townsend D, Petrinic N, Bergmann J. Impact behaviour of 3D printed cellular structures for mouthguard applications. *Scientific reports*. 2022;12(1):4020. DOI: 10.1038/s41598-022-08018-1.
27. Sliwkanich L., Ouanounou A. Mouthguards in dentistry: Current recommendations for dentists // *Dental traumatology*. 2021. Vol. 37, №5. P. 661–671. DOI: 10.1111/edt.12686 / Sliwkanich L, Ouanounou A. Mouthguards in dentistry: Current recommendations for dentists. *Dental traumatology*. 2021;37(5):661-71. DOI: 10.1111/edt.12686.
28. Sousa A.M., Pinho A.C., Messias A., Piedade A.P. Present Status in Polymeric Mouthguards. A Future Area for Additive Manufacturing? // *Polymers (Basel)*. 2020. Vol. 12, № 7. P. 1490. DOI: 10.3390/polym12071490 / Sousa AM, Pinho AC, Messias A, Piedade AP. Present Status in Polymeric Mouthguards. A Future Area for Additive Manufacturing? *Polymers (Basel)*. 2020;12(7):1490. DOI: 10.3390/polym12071490.
29. Takahashi M., Bando Y. Effect of acute angle model on mouthguard thickness with the thermoforming method and moving the model position just before fabrication // *Dental Traumatology*. 2021. Vol. 37, №1. P. 138–144. DOI: 10.1111/edt.12603 / Takahashi M, Bando Y. Effect of acute angle model on mouthguard thickness with the thermoforming method and moving the model position just before fabrication. *Dental Traumatology*. 2021;37(1):138-44. DOI: 10.1111/edt.12603.
30. Takahashi M., Bando Y. Effect of the anteroposterior position of the model on fabricated mouthguard thickness: Part 2 Influence of sheet thickness and material // *Dental traumatology*. 2018. Vol. 34, № 5. P. 370–377. DOI: 10.1111/edt.12423 / Takahashi M, Bando Y. Effect of the anteroposterior position of the model on fabricated mouthguard thickness: Part 2 Influence of sheet thickness and material. *Dental traumatology*. 2018;34(5):370-7. DOI: 10.1111/edt.12423.
31. Takahashi M., Bando Y. Fabrication method to maintain mouthguard thickness regardless of the model angle // *Dental Traumatology*. 2021. Vol. 37, №1. P. 131–137. DOI: 10.1111/edt.12584 / Takahashi M, Bando Y. Fabrication method to maintain mouthguard thickness regardless of the model angle. *Dental Traumatology*. 2021;37(1):131-7. DOI: 10.1111/edt.12584.
32. Takahashi M., Bando Y. Movement of model position just before vacuum forming to ensure mouthguard thickness: Part 2 Effect of model moving distance // *Dental traumatology*. 2019. Vol. 35, № 4-5, P. 291–295. DOI: 10.1111/edt.12499 / Takahashi M, Bando Y. Movement of model position just before vacuum forming to ensure mouthguard thickness: Part 2 Effect of model moving distance. *Dental traumatology*. 2019;35(4-5):291-5. DOI: 10.1111/edt.12499.
33. Takahashi M., Bando Y. Thermoforming method to effectively maintain mouthguard thickness: Effect of moving the model position just before vacuum formation // *Dental traumatology*. 2019. Vol. 35, № 2. P. 121–127. DOI: 10.1111/edt.12447 / Takahashi M, Bando Y. Thermoforming method to effectively maintain mouthguard thickness: Effect of moving the model position just before vacuum formation. *Dental traumatology*. 2019;35(2):121-7. DOI: 10.1111/edt.12447.
34. Takahashi M., Bando Y. Thermoforming technique for suppressing reduction in mouthguard thickness: Part 2 Effect of model height and model moving distance // *Dental traumatology*. 2020. Vol. 36, № 5. P. 543–550. DOI: 10.1111/edt.12554 / Takahashi M, Bando Y. Thermoforming technique for suppressing reduction in mouthguard thickness: Part 2 Effect of model height and model moving distance. *Dental traumatology*. 2020;36(5):543-50. DOI: 10.1111/edt.12554.
35. Celit dental company. URL: <https://celit.ru/catalog/modelirovochnye-materialy-a-rock/gips-zubotekhnicheskiy-rock-tip-4/> (дата обращения: 15.03.2022) / Celit dental company. Available from: <https://celit.ru/catalog/modelirovochnye-materialy-a-rock/gips-zubotekhnicheskiy-rock-tip-4/> (cited: 15.03.2022).
36. Formlabs. URL: <https://formlabs.com/store/materials/draft-v2-resin/> (дата обращения: 24.05.2022) / Formlabs. Available from: <https://formlabs.com/store/materials/draft-v2-resin/> (Cited: 24.05.2022).
37. HARZ Labs: materials for 3D printing. URL: <https://harzlabs.ru/products/materialy/dental-peach.html> (дата обращения: 24.05.2022) / HARZ Labs: materials for 3D printing. Available from: <https://harzlabs.ru/products/materialy/dental-peach.html> (cited: 24.05.2022).

Библиографическая ссылка:

Борисов В.В., Севбитов А.В., Волкова Я.С., Афанасьева А.В., Уляшева Ж.А. Влияние материала рабочей модели на качество изготавливаемых кап (обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий*. 2023. №2. С. 48–52. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-48-52. EDN USAGRG.

Bibliographic reference:

Borisov VV, Sevbitov AV, Volkova YaS, Afanas'eva AV, Ulyasheva ZhA. Vliyanie materiala rabochey modeli na kachestvo izgotavlivaemykh kapp (obzor literatury) [Influence of the material of the working model on the quality of the manufactured mouthguards (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies*. 2023;2:48-52. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-48-52. EDN USAGRG. Russian.



АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА КАЧЕСТВО И ДОЛГОВЕЧНОСТЬ ФИКСАЦИИ НЕСЪЕМНЫХ КОНСТРУКЦИЙ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ (обзор литературы)

И.П. РЫЖОВА, В.М. МАКСИМОВА, С.Н. ГОНТАРЕВ, Д.Х. БУЛГАКОВА

*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия*

Аннотация. Повышение качества медицинской помощи и услуг является важнейшим фактором укрепления здоровья населения. В практической стоматологии вопрос качества оказываемой помощи также не теряет своей актуальности. Протезирование с помощью несъемных конструкций зубных протезов занимает лидирующие позиции, как по показаниям, так и по количеству изготовленных конструкций. При этом научные исследования свидетельствуют о высоком проценте осложнений, связанных с нарушением качества фиксации ортопедических конструкций, до 25-55% от общего количества осложнений, и недолговечности сделанных работ, что требует изучения данного вопроса. Данный обзор посвящен изучению и анализу факторов, влияющих на качество фиксации несъемных зубных конструкций. Особое внимание уделено роли фиксирующего материала в увеличении срока службы и повышении эффективности ортопедического лечения. Рассмотрены основные классы фиксирующих материалов – их свойства, преимущества и недостатки. Несмотря на большой выбор имеющихся цементов для фиксации несъемных зубных протезов, выбор оптимального материала, подходящего для разных клинических случаев, представляет большие трудности для врачей-стоматологов. В связи с этим требуются дополнительные исследования в данном направлении и разработки новых, отечественных фиксирующих материалов.

Ключевые слова: зуб, цемент, краевое прилегание, фиксация, коронка.

ANALYSIS OF FACTORS AFFECTING THE QUALITY AND FIXATION OF FIXED DENTURES (literature review)

I.P. RYZHOVA, V.M. MAKSIMOVA, S.N. GONTAREV, D.H. BULGAKOVA

*Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Belgorod State University",
Pobedy St., 85, Belgorod, 308015, Russia*

Abstract. Improving the quality of medical care and services is the most important factor in improving the health of the population. In practical dentistry, the issue of quality of care also does not lose its relevance. Prosthetics with the help of fixed structures of dentures occupies a leading position, both in terms of indications and in terms of the number of fabricated structures. At the same time, scientific studies indicate a high percentage of complications associated with a violation of the quality of fixation of orthopedic structures, up to 25-55% of the total number of complications, and the fragility of the work done, which requires studying this issue [13]. This review is devoted to the study and analysis of factors affecting the quality of fixation of fixed dental structures. Particular attention is paid to the role of the fixing material in increasing the service life and improving the efficiency of orthopedic treatment. The main classes of fixing materials are considered - their properties, advantages and disadvantages. Despite the wide range of available cements for fixing fixed dentures, the choice of the optimal material suitable for different clinical situations presents great difficulties for dentists. In this regard, additional research in this direction and the development of new, domestic fixing materials are required.

Keywords: tooth, cement, marginal fit, fixation, crown.

Введение. Несмотря на значимые успехи современной стоматологии нуждаемость населения в протезировании неуклонно растет. В значительном большинстве в практической стоматологии применяются несъемные конструкции зубных протезов. По данным статистических исследований, в спектре стоматологических услуг их доля составляет более 70% [9]. Это объясняется надежными прочностными характеристиками конструкционных материалов, высокими эстетическими показателями. Фиксируемые на цемент зубные протезы обеспечивают хорошие адаптационные свойства пациентам, обеспечивая комфортную адаптацию, физиологическую и психоэмоциональную надежность [12].

Однако исследования показывают, что процент осложнений, связанных с нарушениями фиксации и преждевременного сокращения срока службы несъемных зубных конструкций, варьирует от 2% до 50% от общего числа всех осложнений [19,25]. Вопрос качества и долговечности использования ортопедических несъемных конструкций зависит от ряда факторов: лабораторных, клинических и технических [5,22].

Целью работы было поставлено провести анализ современных научных взглядов по данному вопросу и изучить возможности влияния на клиническую эффективность ортопедического лечения и повышение качества фиксации несъемных протезов.

Материалы и методы исследования. Осуществлён анализ доступной литературы на основании опубликованных данных и открытых интернет – источников за последнее десятилетие в электронных базах данных: *Ceeol, PubMed, Web of Science, Medical-Science, Elibrary, Scopus*. Данный обзор посвящен изучению и анализу всевозможных факторов, влияющих на качество фиксации несъемных конструкций зубных протезов, их эффективной долговечности в эксплуатации с целью повышения качества ортопедического лечения больных с дефектами зубных рядов и твердых тканей зуба.

Результаты и их обсуждение. Проведенный анализ доступной литературы по данному вопросу свидетельствует, что повышению качества медицинских услуг, в том числе и здоровью полости рта, посвящено большое количество медицинских исследований. Рассматриваемые осложнения связывают с ослаблением общего здоровья, особенно под влиянием современных инфекций, нарушением технологий. Сложные экономические условия усугубляют проблему и требуют новых подходов. Так, в современных реалиях, обнаруживается дефицит многих позиций импортных стоматологических материалов, что определяет важность развития отечественного материаловедения [4].

В практике ортопедической стоматологии, в настоящее время, продолжают широко применяться комбинированные с металлом конструкции. Это цельнолитые, металлоакриловые, металлокерамические несъемные протезы. Большой спрос имеют высоко эстетические комбинации диоксида циркония, обладающего высокой биосовместимостью с тканями зуба и возможностью комбинации с разными видами керамических масс, а также пресс-керамика [19].

Вопросам причин и следствий по долговечности и возникновению осложнений при применении несъемных конструкций зубных протезов посвящено много научных работ отечественных и зарубежных исследователей [7,14,21,25]. По многочисленным данным, осложнения, связанные с сокращением службы ортопедических конструкций, как в ранние, так и отдаленные сроки после ортопедического лечения формируют неудовлетворенность населения стоматологической помощью.

Причины, сокращающие сроки службы несъемных конструкций зубных протезов, могут зависеть от целого ряда важнейших параметров клинического и лабораторного характера. А именно: режим препарирования зубов, оптимальная форма и поверхность культи для адекватной адгезии; качество прилегания несъемной конструкции к поверхностям зуба и взаимодействие с прилегающей десной; медикаментозная и механическая подготовка для усиления адгезии, адекватный и оптимальный выбор фиксирующих материалов [7,10,24].

Техника одонтопрепарирования в значительной

степени обеспечивает биомеханические задачи и играет свою важную роль в долговечности конструкции. Довольно часто в практической работе трудно соблюсти все технические и биологические требования к препарированию зубов. Оптимальное одонтопрепарирование создает наилучшие условия как для эстетических параметров, так и для надежной фиксации протеза, точного краевого прилегания, структурной прочности и сохранения здоровья пародонта [10,11].

Много работ посвящено требованиям к культе зуба в процессе одонтопрепарирования [11,14]. Недооценка важности правильной геометрии опорных зубов на этапе препарирования приводит к частым осложнениям и существенному сокращению срока службы несъемных конструкций зубных протезов. Вопросам формирования формы культи одного или нескольких опор зубов по высоте, конусности посвящено также достаточно исследований [7,23].

Геометрическая форма опорных зубов – важный биомеханический параметр долговечности конструкции и ее устойчивости к противостоянию жевательной нагрузке [3].

Данные исследователей позволяют выделить целый ряд важных параметров, влияющих на механическую ретенцию. На этапе препарирования опорных зубов рекомендуется оценивать не только высоту, но и общую площадь поверхности культи, угол конвергирующих и противолежащих поверхностей, качество самой поверхности культи, наличие и создание внутрикоронковых ретенционных пунктов на культе зуба [10].

На этапе изготовления, припасовки и фиксации каркасов несъемных конструкций зубных протезов важно соблюдать точность прилегания коронки ко всей поверхности зуба. Многие авторы, изучающие аспекты микро- и макроретенции рекомендуют усиливать ретенцию, то есть уменьшать угол конвергенции противоположных поверхностей и сглаживать переходы между соседними поверхностями опорных зубов, создавая дополнительные ретенционные элементы [7,10].

Другим дополнительным важным аспектом, влияющим на качество фиксации, является финишная обработка зуба. Многие авторы сходятся в том, что перед постоянной цементировкой коронки необходимо дополнительно создавать шероховатость поверхности культи или внутренней поверхности искусственной конструкции, в зависимости от конструкционного материала. Для этого рекомендуется проводить дополнительную внутриворотную или внеротовую пескоструйную обработку.

Таким образом, уже на этапе одонтопрепарирования закладываются важнейшие параметры точности будущей работы. Размер конусности культи, наличие и качество уступа зуба в пришеечной части позволяют достичь точного перехода между краем искусственной коронки и корнем опорного зуба, что

обеспечит целостность краевого пародонта и точность прилегания [3,10]

Вопросам краевого прилегания и, как следствие, сохранению фиксирующего материала под краем несъемн Техника одонтопрепарирования ого зубного протеза, выполняющим защитную роль от проникновения микрофлоры полости рта, посвящено большое количество научных исследований [3,19]

Ряд авторов считают, что точность прилегания имеет решающее значение для долговечности зубного протеза. Плохое краевое прилегание несъемной конструкции зубного протеза способствует накоплению микрофлоры в десневой борозде, ведет к увеличению выделения десневой жидкости, провоцирует развитие кариозного процесса и воспалению тканей пародонта [23].

Вопрос определения точности краевого прилегания достаточно непростой, и существуют попытки изучения этого вопроса разными методами *in vitro* и *in vivo* как в исследовательских целях, так и в практической деятельности.

С появлением современных компьютерных технологий по фрезерованию каркасов несъемных конструкций зубных протезов параметр точности краевого прилегания стал закладываться в автоматический процесс изготовления. Это позволяет жестко контролировать зазор для создания оптимальной толщины цементной пленки, заполняющей пространство между поверхностью культи зуба и коронкой, что обеспечивает минимальный контакт фиксирующего материала с жидкостью полости рта. Данные технологии позволяют в своем большинстве случаев создавать зазор в диапазоне 20-80 мк [17].

В клинической практике для оценки краевого прилегания рекомендуется применять метод проверки с помощью силиконовой пленки внутри каркаса и обязательным зондированием данной зоны под увеличением профессиональной оптики. Только тщательный контроль качества краевого прилегания на всех этапах изготовления несъемных конструкций зубных протезов позволит избежать ближайшие и отдаленные осложнения с разрушением фиксирующего материала, развитием кариеса и воспалительными процессами в тканях пародонта [20,22].

Изучая основные факторы, влияющие на качество фиксации ортопедических конструкций, можно сделать вывод о том, что существенную роль играет также правильность выбора самого фиксирующего материала [8,13,23,25].

Современный рынок представлен достаточно большим спектром фиксирующих цемента, отличающихся по физико-химическим, биологическим свойствам, финансовым показателям. Нужно отметить, что в этом многообразии есть определенная сложность выбора для практического использования.

Достаточно часто возникают трудности в выборе оптимального материала для данной определенной

ситуации. В практической деятельности бывает затруднительно сделать обоснованный и оптимальный выбор конкретного цемента для фиксации той или иной ортопедической конструкции зубного протеза.

К фиксирующим материалам предъявляется ряд требований, перечисленных Международной организацией стандартов (ISO), где определены основные технические требования по стойкости к воздействию внутриротовой среды, прочности, биологической совместимости [4,8].

Согласно требованиям, фиксирующие цементы должны соответствовать высокой прочности на растяжение, сжатие, сдвиг. Обладать постоянством объема, низкой теплопроводностью, иметь оптимальное рабочее время и время для затвердевания. Важную роль играют такие параметры, как определенные цветовые характеристики, текучесть, тиксотропность, возможность заполнять и герметизировать зазоры между протезом и опорным зубом, при этом обеспечивать создание минимальной и достаточной толщины фиксирующей пленки, для прочной связи с поверхностью зуба за счет адгезии. Цементы должны обладать профилактическими противокариозными свойствами, что тоже крайне важно с точки зрения профилактики осложнений. Не последним критерием для фиксирующих материалов является финансовая характеристика, которая должна быть адекватной и приемлемой к разным видам самих несъемных конструкций зубных протезов [4,9,26].

Из такого большого списка перечня важнейших характеристик, предъявляемых к фиксирующим материалам, становится понятно, что одного универсального цемента, который подходил бы для всех клинических случаев, просто быть не может.

Однако врач ответственен за свои действия и нуждается в четком и обоснованном алгоритме выбора фиксирующего цемента на финишных этапах лечения. Современная Международная классификация подразделяет все фиксирующие материалы на следующие классы: цинк-фосфатные, силикатные, силикофосфатные, цинк-эвгенольные, поликарбонатные, стеклоиономерные, полимерные и композитные, имеющие свои преимущества и недостатки [4,7,12,26].

Основными преимуществами цинкфосфатных цемента являются: механическая адгезия, хорошая текучесть, простота применения. Недостатки – толстая фиксирующая пленка, больше 100 мк, способность вызывать гиперчувствительность пульпы зубов и отсутствие краевой стабильности. Высокая растворимость в ротовой жидкости делает эту группу менее привлекательной для фиксации современных конструкций [1,2].

Группа поликарбонатных цемента характеризуется хорошей химической адгезией к зубным тканям и металлам, большой прочностью на растяжение,

хорошей биосовместимостью, низкой растворимостью, минимальной толщиной цементной пленки. Но при этом низкой прочностью на сжатие и пластической деформацией [4].

Группа стеклоиономерных цемента – одна из самых распространенных в отечественной практической стоматологии. Такие свойства, как биосовместимость, отсутствие раздражающего действия на пульпу зубов, хорошая химическая адгезия к дентину зубов и металлам, тонкая фиксирующая пленка обеспечили популярность данным материалам. Однако эта группа имеет существенные недостатки – медленное отверждение, восприимчивость к влаге на ранних стадиях отверждения, что не всегда позволяет их использовать для конкретных клинических случаев [6,12,26].

Существенными преимуществами полимерно-модифицированных стеклоиономерных цемента, в сравнении с традиционными, являются: устойчивость к воздействию влаги, более низкая растворимость, большая механическая прочность и управляемое отверждение. Однако таких представителей, особенно отечественных, крайне мало [4,9].

Композитные цементы являются актуальными и перспективными фиксирующими материалами для современных эстетических конструкций. Эти материалы обладают существенными преимуществами от других фиксирующих материалов и определяют широкие возможности для их использования в практической стоматологии. Однако необходимо иметь в виду, что, несмотря на высокие показатели адгезии, прочностные характеристики, выдерживающие значительные окклюзионные нагрузки, практически нулевую растворимость в ротовой жидкости и хорошие эстетические свойства, имеются и важные существенные недостатки. Это – высокая полимеризационная усадка, отсутствие антикариозного эффекта и риск возникновения постоперационной чувствительности [22,26]. Вдобавок, существенный фактор – высокая стоимость и, в основном, это материалы импортного производства.

Выводы. Проведенный анализ проблемы повышения эффективности ортопедического лечения и факторов, влияющих на качество и долговечность фиксации несъемных конструкций зубных протезов, показал важность качественного подхода на всех этапах лечебного процесса. Для повышения качества лечения и сокращения числа осложнений ортопедического лечения крайне важно совершенствовать технику одонтопрепарирования, соблюдать точность, качество технического исполнения и соответствующего выбора конструктивных и клинических материалов.

На современном этапе развития данные по обобщенному применению оптимальных фиксирующих материалов достаточно противоречивы, что затрудняет лечебный процесс и способствует развитию всевозможных осложнений, сокращающих срок службы ортопедических конструкций. Важность выбора оптимальных фиксирующих материалов обуславливает

необходимость дальнейших исследований в данной области, а также новых отечественных разработок в этом направлении.

Литература / References

1. Валинов А.С., Чиркова Н.В., Картавец Н.Г., Каверина Е.Ю., Гордеева Т.А. Оценка целесообразности и модификации цинк-фосфатных цемента для фиксации несъемных конструкций зубных протезов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №3. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-3/3-5.pdf> (дата обращения 30.05.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16042 / Valynov AS, Chirkova NV, Kartavtseva NG, Kaverina EYu, Gordeeva TA. Otsenka tselesoobraznosti i modifikatsii tsink-fosfatnykh tsementov dlya fiksatsii nes'emnykh konstruktсий zubnykh protezov [Evaluation of zero-perfection and modification of zinc-phosphate cement for fixation of lower structures of dental prostheses]. Jour-nal of New Medical Technologies, e-edition. 2018 [cited 2018 May 30];3 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-3/3-5.pdf> DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16042.
2. Гордеева Т.А., Крючков М.А. Оценка эффективности применения модифицированного цинк-фосфатного цемента в клинике ортопедической стоматологии // Молодой ученый. 2015. № 5 (85). С. 78–81 / Gordeeva TA, Kryuchkov MA. Otsenka effektivnosti primeneniya modifitsirovannogo tsink-fosfatnogo tsementa v klinike ortopedicheskoy stomatologii [Evaluation of the effectiveness of the use of modified zinc-phosphate cement in the clinic of orthopedic dentistry]. Molodoy uchenyy. 2015;5(85):78-81. Russian.
3. Жулёв Е.Н., Казарин А.С. Влияние угла конвергенции, способ подготовки пришеечной части зуба, инструментальной подготовки зуба и виды цемента на фиксацию литых коронок // Институт стоматологии. 2004. № 4. С. 56–57 / Zhulev EN, Kazarin AS. Vliyaniye ugla konvergentsii, sposob podgotovki prischechnoy chasti zuba, instrumental'noy podgotovki zuba i vidy tsementa na fiksatsiyu litykh koronok [The influence of the convergence angle, the method of preparation of the cervical part of the tooth, instrumental preparation of the tooth and types of cement on the fixation of cast crowns]. Institut stomatologii. 2004;4:56-7. Russian.
4. Каливрадзиян Э.С. Стоматологическое материаловедение: учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 560 с. / Kalivradzhiyan ES. Stomatologicheskoe materialovedenie: uchebnik [Dental Materials Science: Textbook]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. Russian.
5. Карпенко Г.В. Сравнительная характеристика методов фиксации несъемных ортопедических конструкций с опорой на имплантаты // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2016. Т. 6, № 6. С. 1112–1114 / Karpenko GV. Sravnitel'naya kharakteristika metodov fiksatsii nes'emnykh ortopedicheskikh konstruktсий s oporoy na implantaty [Comparative characteristics of methods of fixation of fixed orthopedic structures based on implants]. Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy. 2016;6(6):1112-4. Russian.
6. Кашлевская М.Е., Давтян А.Д., Куряев И.И., Никоноров М.К. Сравнительная характеристика стеклоиономерных цемента при фиксации ортопедических конструкций // Международный студенческий научный вестник. 2019. № 2. / Kashlevskaya ME, Davtyan AD, Kuryaev II, Nikonorov MK. Sravnitel'naya kharakteristika stekloionomernykh tsementov pri fiksatsii ortopedicheskikh konstruktсий [Comparative characteristics of glass ionomer cements in the fixation of orthopedic structures]. Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik. 2019;2. Russian.
7. Колесова Т.В., Матвеев С.В., Орехов С.Н., Арутюнов Г.Р., Горелова В.А. Аспекты ретенции: критерии подбора материалов и физико-химический метод подготовки несъемных ортопедических конструкций к постоянной фиксации // Успехи современного естествознания. 2015. № 11-2. С. 145–148 / Kolesova TV, Matveev SV, Orekhov SN, Arutyunov GR, Gorelova VA. Aspekty retentsii: kriterii podbora materialov i fiziko-khimicheskii metod podgotovki nes'emnykh ortopedicheskikh konstruktсий k postoyannoy fiksatsii [Aspects of retention: criteria for the selection of materials and a physicochemical method for preparing fixed orthopedic structures for permanent fixation]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2015;11-2:145-8. Russian.
8. Короткова М.С. Функциональная эффективность фиксирующих материалов для несъемных ортопедических конструкций. Стоматология – наука и практика. Перспективы развития: материалы Юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 55-летию стоматол. фак. ВолгГМУ. Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2017. С. 181–186 /

Korotkova MS. Funktsional'naya effektivnost' fiksiruyushchikh materialov dlya nes'emnykh ortopedicheskikh konstruktсий. Stomatologiya - nauka i praktika. Perspektivy razvitiya : materialy Yubil. nauch.-prakt. konf., posvyashch. 55-letiyu stomatol. fak. VolgSMU [Functional efficiency of fixing materials for fixed orthopedic structures. Dentistry is a science and practice. Prospects for development: materials of the Anniversary. scientific-practical conf., dedicated. 55th anniversary of stomatol. Fak. VolgSMU]. Volgograd: Izd-vo VolgSMU; 2017. Russian.

9. Кронивец Н.А. Комплекс методов для оценки физико-механических свойств фиксирующих материалов для ортопедического лечения пациентов несъемными конструкциями. Сравнительный анализ рисков // Медицинский журнал. 2018. №3. С. 88–94 / Kronivets NA. Kompleks metodov dlya otsenki fiziko-mekhanicheskikh svoystv fiksiruyushchikh materialov dlya ortopedicheskogo lecheniya patsientov nes'emnymi konstruktсийami. Sravni-tel'nyy analiz riskov [A set of methods for assessing the physical and mechanical properties of fixing materials for orthopedic treatment of patients with fixed structures. Comparative Risk Analysis]. Meditsinskiy zhurnal. 2018;3:88-94. Russian.

10. Матвеев С.В., Колесова Т.В. Факторы, влияющие на фиксацию ортопедических конструкций // Современные тенденции развития науки и технологий. 2015. № 5-1. С. 114–116 / Matveev SV, Kolesova TV. Faktory, vliyayushchie na fiksatsiyu ortopedicheskikh konstruktсий [Factors influencing the fixation of orthopedic structures]. Sovremennye tendentsii razvitiya nauki i tekhnologii. 2015;5-1:114-6. Russian.

11. Массарский И.Г. Сравнительная характеристика методов подготовки опорных зубов для изготовления несъемных протезов: автореф. дис. ... к.м.н. Тверь, 2015. 18 с. / Massarskiy IG. Sravnitel'naya kharakteristika metodov podgotovki opornykh zubov dlya izgotovleniya nes'emnykh protezov [Comparative characteristics of methods for preparing abutment teeth for the manufacture of fixed dentures] [dissertation]. Tver'; 2015. Russian.

12. Основные свойства стоматологических цемента, используемые для фиксации несъемных конструкций зубных протезов / Лашакова А.В. [и др.] // Международный студенческий научный вестник. 2016. № 2. С. 26 / Lashakova AV, et al. The main properties of dental cements used to fix fixed structures of dentures. Mezhdunarodnyy studentcheskiy nauchnyy vestnik. 2016;2:26. Russian.

13. Прямухина Е.М. Адгезия стоматологических цемента к сплавам металла // Международный студенческий научный вестник. 2016. № 2 / Pryamukhina EM. Adgeziya stomatologicheskikh tsementov k splavam metalla [Adhesion of dental cements to metal alloys]. Mezhdunarodnyy studentcheskiy nauchnyy vestnik. 2016;2. Russian.

14. Acharya R.P., Morgano S.M., Luke A.C., Ehrenberg D., Weiner S. Retentive strength and marginal discrepancies of a ceramic-reinforced calcium phosphate luting agent: An in vitro pilot study // J. Prosthet. Dent. 2018. Vol. 120. P. 771–779. DOI: 10.1016/j.prosdent.2018.01.034 / Acharya RP, Morgano SM, Luke AC, Ehrenberg D, Weiner S. Retentive strength and marginal discrepancies of a ceramic-reinforced calcium phosphate luting agent: An in vitro pilot study. J. Prosthet. Dent. 2018;120:771-9. DOI: 10.1016/j.prosdent.2018.01.034.

15. Alovisi M., Scotti N., Comba A., Manzon E., Farina E., Pasqualini D., Michelotto Tempesta R., Breschi L., Cadenaro M. Influence of polymerization time on properties of dual-curing cements in combination with high translucency monolithic zirconia // J. Prosthodont. Res. 2018. Vol. 62. P. 468–472. DOI: 10.1016/j.jpor.2018.06.003 / Alovisi M, Scotti N, Comba A, Manzon E, Farina E, Pasqualini D, Michelotto Tempesta R, Breschi L, Cadenaro M. Influence of polymerization time on properties of dual-curing cements in combination with high translucency monolithic zirconia. J. Prosthodont. Res. 2018;62:468-72. DOI: 10.1016/j.jpor.2018.06.003.

16. Al-Saleh S., Aboghosh T.W., Hazazi M.S., Binsaeed K.A., Al-muhaisen A.M., Tulbah H.I., Al-Qahtani A.S., Shabib S., Binhasan M., Vohra F. Polymer-based bioactive luting agents for cementation of all-ceramic crowns: An SEM, EDX, microleakage, fracture strength, and color

stability study // Polymers. 2021. Vol. 13. P. 4227. DOI: 10.3390/polym13234227 / Al-Saleh S, Aboghosh TW, Hazazi MS, Binsaeed KA, Al-muhaisen AM, Tulbah HI, Al-Qahtani AS, Shabib S, Binhasan M, Vohra F. Polymer-based bioactive luting agents for cementation of all-ceramic crowns: An SEM, EDX, microleakage, fracture strength, and color stability study. Polymers. 2021;13:4227. DOI: 10.3390/polym13234227.

17. Bayda S., Adeel M., Tuccinardi T., Cordani M., Rizzolio F. The history of nanoscience and nanotechnology: From chemical-physical applications to nanomedicine // Molecules. 2019. Vol. 25. P. 112. DOI: 10.3390/molecules25010112 / Bayda S, Adeel M, Tuccinardi T, Cordani M, Rizzolio F. The history of nanoscience and nanotechnology: From chemical-physical applications to nanomedicine. Molecules. 2019;25:112. DOI: 10.3390/molecules25010112.

18. Butvilovsky A.V. Possibilities of using Ketac Universal glass ionomer cement in dental practice // International Reviews: Clinical Practice and Health. 2019. N1. P. 72–77 / Butvilovsky AV. Possibilities of using Ketac Universal glass ionomer cement in dental practice. International Reviews: Clinical Practice and Health. 2019;1:72-7.

19. Ebadian B., Fathi A., Savoj M. In Vitro evaluation of the effect of different luting cements and tooth preparation angle on the microleakage of zirconia crowns // Int. J. Dent. 2021. Vol. 2021. P. 8461579. DOI: 10.1155/2021/8461579 / Ebadian B, Fathi A, Savoj M. In Vitro evaluation of the effect of different luting cements and tooth preparation angle on the microleakage of zirconia crowns. Int. J. Dent. 2021;2021:8461579. DOI: 10.1155/2021/8461579.

20. Gary Kwun-Hong Leung, Amy Wai-Yee Wong, Chun-Hung Chu, Ollie Yiru Yu. Update on Dental Luting Materials // Dent J (Basel). 2022. Vol. 10, N11. P. 208. DOI: 10.3390/dj10110208 / Gary Kwun-Hong Leung, Amy Wai-Yee Wong, Chun-Hung Chu, Ollie Yiru Yu. Update on Dental Luting Materials. Dent J (Basel). 2022;10(11):208. DOI: 10.3390/dj10110208.

21. Manso A.P., Carvalho R.M. Dental cements for luting and bonding restorations: Self-adhesive resin cements // Dent. Clin. N. Am. 2017. Vol. 61. P. 821–834. DOI: 10.1016/j.cden.2017.06.006 / Manso AP, Carvalho RM. Dental cements for luting and bonding restorations: Self-adhesive resin cements. Dent. Clin. N. Am. 2017;61:821-34. DOI: 10.1016/j.cden.2017.06.006.

22. Matveev S.V., Sirak S.V., Mikhalechenko D.V., Zhidovinov A.V. Selection criteria fixing materials for fixed prosthesis // International Journal Of Applied And Fundamental Research. 2016. N5 / Matveev SV, Sirak SV, Mikhalechenko DV, Zhidovinov AV. Selection criteria fixing materials for fixed prosthesis. International Journal Of Applied And Fundamental Research. 2016;5.

23. Mikhalechenko D.V., Sirak S.V., Zhidovinov A.V., Matveev S.V. Reasons for breach of fixing non-removable dentures // International Journal Of Applied And Fundamental Research. 2016. N5 / Mikhalechenko DV, Sirak SV, Zhidovinov AV, Matveev SV. Reasons for breach of fixing non-removable dentures. International Journal Of Applied And Fundamental Research. 2016;5.

24. Scotti N., Cavalli G., Gagliani M., Breschi L. New adhesives and bonding techniques. Why and when? // Int. J. Esthet. Dent. 2017. Vol. 12. P. 524–535 / Scotti N, Cavalli G, Gagliani M, Breschi L. New adhesives and bonding techniques. Why and when? Int. J. Esthet. Dent. 2017;12:524-35.

25. Shetty R.M., Bhat S., Mehta D., Srivatsa G., Shetty Y.B. Comparative analysis of postcementation hypersensitivity with glass ionomer cement and a resin cement: An in vivo study // J. Contemp. Dent. Pract. 2012. Vol. 13. P. 327–331. DOI: 10.5005/jp-journals-10024-1146 / Shetty RM, Bhat S, Mehta D, Srivatsa G, Shetty YB. Comparative analysis of postcementation hypersensitivity with glass ionomer cement and a resin cement: An in vivo study. J. Contemp. Dent. Pract. 2012;13:327-31. DOI: 10.5005/jp-journals-10024-1146.

26. Wingo K. A review of dental cements // J. Vet. Dent. 2018. Vol. 35. P. 18–27. DOI: 10.1177/0898756418755339 / Wingo K. A review of dental cements. J. Vet. Dent. 2018;35:18-27. DOI: 10.1177/0898756418755339.

Библиографическая ссылка:

Рыжова И.П., Максимова В.М., Гонтарев С.Н., Булгакова Д.Х. Анализ факторов, влияющих на качество и долговечность фиксации несъемных конструкций зубных протезов (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №2. С. 53–57. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-53-57. EDN DIWCDL.

Bibliographic reference:

Ryzhova IP, Maksimova VM, Gontarev SN, Bulgakova DH. Analiz faktorov, vliyayushchikh na kachestvo i dolgovechnost' fiksatsii nes'emnykh konstruktсий zubnykh protezov (obzor literatury) [Analysis of factors affecting the quality and fixation of fixed dentures (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2023;2:53-57. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-53-57. EDN DIWCDL. Russian.

УДК: 616.314.18-002.4-08-084 DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-58-63 EDN DQIFXA



МОРФО-ХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАРОДОНТИТЕ

О.И. ОЛЕЙНИК, Н.А. ЛУНИНА, Е.А. ОЛЕЙНИК, А.В. СУЩЕНКО, Е.В. ВУСАТАЯ

*Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко,
ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия*

Аннотация. Сохраняющаяся тенденция увеличения распространенности заболеваний пародонта среди населения России, ухудшение качества жизни, пропорционально активности патологического процесса требуют совершенствования проведения профилактики и предупредительных лечебных мероприятий. В сложившейся ситуации все большее распространение получают высокотехнологичные аппаратные методики - система «Вектор» для санации пародонтальных карманов с одновременной антисептической обработкой их озонированной водой, предназначенная для персонифицированной профилактики и консервативной терапии в пародонтологии. **Целью исследования** являлось изучение влияния модифицированной методики вектор-терапии в рамках вторичной профилактики и персонифицированной терапии хронического пародонтита на ткани зуба и обменные процессы в них. Полученные с помощью растровой электронной микроскопии и рентгеноспектрального микроанализа показатели состава эмали и дентина зубов и метаболических процессов в них позволили сделать вывод о положительном эффекте профилактических и персонифицированных лечебных мероприятий с использованием системы «Вектор» с озонированной водой на повышение кариесрезистентности эмали вследствие нормализации состояния тканей пародонта.

Ключевые слова: заболевания пародонта, «Вектор»-терапия, озонированная вода, вторичная профилактика, персонифицированная терапия, твердые ткани зубов.

MORPHO-CHEMICAL ASPECTS OF INDIVIDUAL THERAPEUTIC AND PROPHYLACTIC MEASURES FOR CHRONIC PERIODONTITIS

O.I. OLEYNIK, A.V. SUSHCHENKO, E.A. OLEYNIK, N.A. LUNINA, E.V. WUSATAYA

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Studencheskaya St., 10, Voronezh, 394036, Russia

Abstract. High prevalence of periodontal diseases among Russian population, deterioration of life quality in proportion to the activity of pathological process require improvement of prophylactic and preventive treatment measures. In this situation high-tech apparatus methods are becoming more widespread - the system "Vector" for sanation of periodontal pockets with simultaneous antiseptic treatment with ozonized water, designed for personalized prevention and conservative therapy in periodontology. **The aim** of the study was to study the impact of the modified vector-treatment technique within the framework of the secondary prevention and personalized therapy of chronic periodontitis on the tooth tissues and metabolic processes in them. Obtained with the help of scanning electron microscopy (SEM) and X-ray spectral microanalysis (RSMA), the indicators of the composition of enamel and dentin of the teeth and metabolic processes in them made it possible to conclude about the positive effect of preventive and personalized treatment measures with the use of "Vector" system with ozonized water on the increase of caries-resistance of enamel due to the normalization of periodontal tissues.

Key words: periodontal diseases, the "Vector" system, ozonized water, secondary prevention, personalized therapy, hard tissues of teeth.

В настоящее время в мире 8 из 10 человек в возрасте 65 лет и старше страдают заболеваниями пародонта, при этом особого внимания требуют группы повышенного риска, к которым относятся дети, у которых развитие патологии зачастую связано с ортодонтическим лечением. В России по статистике каждые 2 пациента из 3-х не являются приверженными лечению, обосновывая это значительными расходами [2,9,10].

Также следует отметить, что в последнее время воспалительные и воспалительно-деструктивные заболевания пародонта все чаще протекают на фоне соматической патологии, что усугубляет состояние пациентов, приводит к преждевременному удалению зубов, возникновению очагов хронического пародонтита.

сти рта, микробной сенсibilизации и другим расстройствам организма [6,12].

Несмотря на разнообразие существующих подходов к этой актуальной проблеме, длительное игнорирование этиологической и патогенетической взаимообусловленности соматических заболеваний и пародонтопатий, разница в уровне профессиональных знаний и материально-технического обеспечения, отсутствие необходимого мотивационного настроя создают препятствия для разработки, внедрения в практическую стоматологию программ профилактики и поддерживающей терапии при патологии пародонта [4]. Учитывая эту тенденцию, становится ясна необходимость приоритета новых подходов в данном виде деятельности, формирования лечебно-

профилактических мероприятий индивидуальной направленности.

Сегодня для создания программы персонализированного предупреждения стоматологической патологии необходимо выбирать конкретные профилактические методы, отвечающие совокупности трех критериев в рамках PPPM (*Предупредительной Профилактической Персонализированной Медицины* – 3П) [7]:

- соответствие выявленным стоматологическим проблемам;
- обеспечение приемлемого профилактического эффекта;
- доступность в социально-экономических условиях данного государства, региона.

Данная инновационная модель здравоохранения активно обсуждается в научной литературе на протяжении последних 10-и лет. И сегодня мы уже говорим о 4П медицине, которая базируется не только на принципах предиктивности (определение рисков и создание наиболее вероятностного прогноза здоровья), профилактики (предотвращение заболеваний), персонализации (индивидуальный подход к пациенту), но и партисипативности (мотивация пациента на участие в лечебном процессе).

На наш взгляд, сложившаяся в российской стоматологии ситуация обусловлена отсутствием специальных структур предупреждения и персонализированного подбора терапии заболеваний пародонта, рекомендаций по способам исследования и диагностики, составления программ выбора наиболее эффективных лечебных и профилактических мероприятий с учетом того, что возникновение и прогрессирование патологии во многом зависит от уровня индивидуальной восприимчивости, экологических характеристик популяции, возраста, социально-экономических условий и наличия фоновых заболеваний. Однако до сих пор при решении проблемы предупреждения и предикции *воспалительных заболеваний пародонта* (ВЗП) основное внимание направлено на выявление и лечение запущенных стадий заболевания и осложнений, т.е. не на первичную, а вторичную и третичную профилактику. В рамках данных видов профилактики патологии пародонта лечебно-предупредительные мероприятия должны быть направлены на устранение воспаления, предотвращение дальнейшей деструкции и по возможности стимулирование регенерации уже утраченных пародонтальных тканей, а также предупреждение рецидивов. Для достижения этих целей необходимо прежде всего устранить микробный фактор методом механического удаления над- и поддесневых зубных отложений. При лечении ранних форм ВЗП этого можно достигнуть с помощью скейлинга, а также сопутствующей противовоспалительной и, при наличии показаний, антимикробной терапией [1,8].

На протяжении последних лет для лечения и вторичной профилактики (направленной на предупреждение прогрессирования патологии) заболеваний пародонта стоматологи активно применяют малоинвазивный ультразвуковой комплекс «VECTOR» (*Durr Dental*, Германия). Среди его основных достоинств: устранение биопленки, зубной бляшки, грануляций, эндотоксинов, эффективное элиминирование пародонтопатогенных бактерий, возможность проведения дезэпителизации выстилки *пародонтального кармана* (ПК), полировки корня зуба без избыточного удаления цемента, что особенно важно для регенерации структур пародонтального комплекса. При этом следует отметить безболезненность при проведении вышеуказанных манипуляций, что способствует повышению мотивации пациентов для дальнейшего лечения. Кроме того, есть возможность предотвратить распространение инфекции в клинике, что является актуальным в условиях современной эпидемиологической обстановки: благодаря отсутствию колебательных движений насадок в аппарате не происходит распыления аэрозольных частиц из полости рта пациента в окружающую среду [5].

Как известно мероприятия по борьбе с зубными отложениями и микроорганизмами эффективны в составе комплексного лечения. Однако в связи с высокой частотой развития устойчивости к антибактериальным средствам сегодня все более привлекательными являются немедикаментозные методы. Так по данным ряда авторов, при лечении заболеваний, в основе патогенеза которых лежит воспаление, обусловленное бактериальной флорой, успешно применяется озонотерапия. Однако как правило озон применяется для местной терапии, оказывая при этом поверхностное антимикробное действие, и не влияет на костную ткань, а также другие структуры пародонта [11]. Поэтому применение высокотехнологичных аппаратных методик – системы ««VECTOR» для ликвидации ПК в сочетании с одновременной антисептической обработкой их озонированной водой, является актуальным для персонализированной профилактики и консервативной терапии пародонтопатий.

Целью исследования являлось изучение влияния модифицированной методики вектор-терапии в рамках вторичной профилактики и персонализированного подхода к лечению хронического пародонтита на твердые ткани зуба и обменные процессы в них.

Материал и методы исследования. В процессе проведения исследований в рамках разработки индивидуального подхода к *лечебно-профилактическим мероприятиям* (ЛПМ) нами была выявлена прямая зависимость величины показателя интенсивности кариеса от тяжести воспалительных явлений в пародонте. Отсюда следует, что необходимой составляющей повышения эффективности персонализиро-

ванных программ вторичной профилактики патологии пародонта у обследованного контингента пациентов, является сочетанное назначение методов и средств, способствующих снижению распространенности и интенсивности кариеса в полости рта, на фоне процедур по предупреждению прогрессирования патологии пародонта. Для подтверждения положительного клинического эффекта персонализированных лечебно-профилактических мероприятий нами были проведены исследования эмали и цемента зубов, удаленных по ортодонтическим показаниям.

В ходе выполнения работы изучен материал, полученный при осмотре больных на массовом стоматологическом приеме, которые обратились за специализированной помощью на кафедру терапевтической стоматологии или стоматологическое отделение № 1 стоматологической клиники ВГМУ имени Н.Н. Бурденко. Было получено добровольное письменное согласие от каждого пациента на проведение обследования и последующего лечения. При проведении исследования мы использовали классификацию болезней пародонта, утвержденную на XVI пленуме Всесоюзного научного общества стоматологов (Ереван, 1983) и МКБ-10.

Все лица (71 человек) были разделены на основную и контрольную группы. Пациентам 1-ой группы (36 человек) проводилось консервативное лечение хронического генерализованного пародонтита с помощью Вектор-системы с озонированной водой, контрольной (35 человек) – общепринятое лечение, повсеместно осуществляемое пародонтологами. Данные анамнеза и осмотра, клинического обследования лиц, включенных в обе группы соответствовали показателям хронического генерализованного пародонтита, средней степени. Объективная оценка состояния пародонтальных тканей проводилась с помощью *пародонтального индекса Рассела* (ПИ), значения которого не превышали 4,5; индекса кровоточивости по Мюллеману, который соответствовал II и III степени; *индекса гингивита* (РМА) – 30%-60%; *упрощенного индекса гигиены Грина-Вермильона* (ОНГ-С), значения которого соответствовали 2,0 и выше. Клинико-лабораторная диагностика также включала: стоматоскопию, рентгенологическое исследование, бактериоскопическое и цитологическое исследование. Исследование обменных процессов в твердых тканях зубов мы осуществляли с помощью растрового электронного низковакуумного микроскопа «JEOL JSM-6380 LV» (Япония) с использованием системы *энергодисперсионного анализа* (ЭДА) INCA -250. Изучение микрорельефа проводилось в режиме вторично-электронной эмиссии при ускоряющем напряжении 10-15 кВт и увеличении $\times 200-5000$. Для проведения *рентгено-спектрального анализа* применялись эталонные образцы *воластонита* (CaSiO_3), *хлорида натрия* (NaCl), *фосфида галлия* (GaP), *фторида бария* (BaF_2) и *оксида*

кремния (SiO_2). Расчет локальных массовых долей химических элементов производился методом отношения **пик – фон** с учетом матричных **поправок** (программа *ZAFPB*). Такие высокотехнологичные методики, как *рентгеноспектральный микроанализ* (РСМА) и *растровая электронная микроскопия* (РЭМ) способствуют получению информации о явлениях, происходящих на микронном и субмикронном уровнях.

Период наблюдения включал проведение первичного осмотра и обследования до лечения, через 7 дней, 1 месяц и полгода от начала проведения лечебных мероприятий, что позволило оценить динамику показателей, характеризующих эффективность терапии. Комплексное лечение всех больных предусматривало: профгигиену полости рта с использованием ультразвукового аппарата *Piezon Master-700 standard* (EMS, Швейцария), полировку поверхностей зубов пастой «Полирпаст» (Омега Дент, Россия), подбор средств и обучение правильному уходу за полостью рта. Больным первой группы после этого выполняли Вектор-терапию: каждый зуб обрабатывался в течение 1-й минуты соответствующей насадкой с использованием суспензии *Fluid Polish* на основе гидроксилпатита (размеры частиц $\text{HA} < 10$ мкм) для удаления грануляционной ткани, микроорганизмов и последующей полировки и шлифовки поверхности корней зубов. Лицам основной группы применяли озонированную воду для антисептической обработки пародонтальных карманов. Пациентам контрольной группы после профессиональной гигиены проводился закрытый кюретаж ПК, назначался прием «Метронидазола» 0,25 г по 2 раза в день, а также десенсибилизирующая и антисептическая терапия в течение 5 дней – обработка ПК «Гиалудент раствором» (ООО «Омега Дент», Россия) и аппликации гелем «Метрогил-дента».

Для оценки результатов лечения применялись статистические методы обработки результатов исследования с помощью пакета прикладных программ в программах *Statistica* (Statsoft Inc.) в системе Windows с уровнем статистической значимости, равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. При использовании на стоматологическом приеме предложенного способа персонализированной терапии и вторичной профилактики пародонтита достигнут выраженный клинический эффект. Индексные показатели у пациентов основной группы, получавших модифицированную вектор-терапию (с озонированной водой), были в 1,5-2 раза ниже в сравнении с больными контрольной группы, что свидетельствовало о купировании воспаления в пародонтальных структурах, успешном предупреждении прогрессирования процесса (табл. 1).

Таблица 1

Динамика индексных показателей на этапах лечения хронического пародонтита ($M \pm m$)

Индексные показатели	Через 7 дней после начала лечения		Через 1 месяц		Через 6 месяцев	
	основная группа (n=36)	контрольная группа (n=35)	основная группа (n=36)	контрольная группа (n=35)	основная группа (n=36)	контрольная группа (n=35)
ОHI-S*	1,2±0,1	1,5±0,75	0,6±0,1	1,7±0,25	0,7±0,1	1,8±0,35
РМА*	19,8±3,4	23,3±0,2	7,9±1,6	19,2±1,7	4,8±1,5	27,1±1,4
ПИ	2,8±0,4	3,4±0,2	2,3±0,3	3,7±0,5	2,0±0,3	3,0±0,02

Примечание: * – статистически значимые различия при сравнении показателей обеих групп, $p < 0,05$

Эти результаты подтверждались данными цитобактериоскопического исследования и расширенной стоматоскопии на протяжении полугода. В контрольной группе пациентов через месяц количество нейтрофилов практически вернулось к исходным значениям, в 1,2 раза возросло число зафиксированных в поле зрения элементов гриба рода *Candida*. В основной же группе, где при использовалась ультразвуковая система «Вектор» с озонированной водой, было отмечено снижение количества исследуемых микроорганизмов (табл. 2).

Рентгенологические методы констатировали регенерацию костной ткани до 2 мм в 52,7% случаев у пациентов основной группы, получавших персонализированное лечение с использованием ультразвукового аппарата «VECTOR» с озонированной водой.

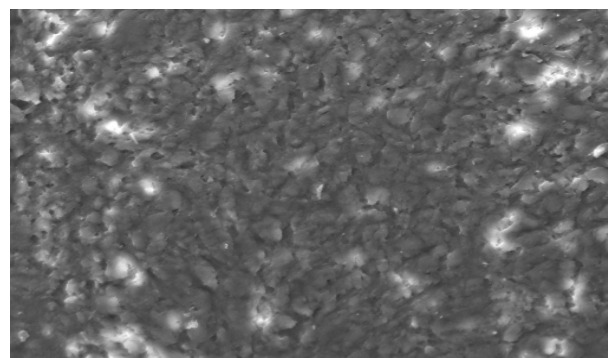
Таблица 2

Динамика показателей микробиологического исследования пациентов на этапах лечения ($M \pm m$)

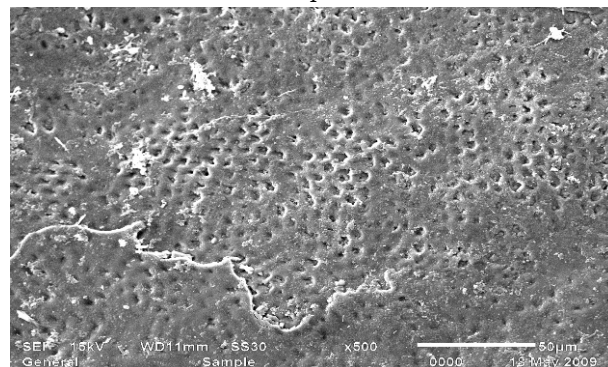
Показатели	Через 7 дней после начала лечения		Через 1 месяц		Через 6 месяцев	
	основная группа (n=36)	контрольная группа (n=35)	основная группа (n=36)	контрольная группа (n=35)	основная группа (n=36)	контрольная группа (n=35)
Нейтрофилы*	7,1±1,2	10,6±2,3	6,2±1,1	11,4±2,6	4,5±2,2	18,3±2,3
Макрофаги	0,1±0,02	0,3±0,06	0,1±0,02	0,4±0,04	0,2±0,05	0,78±0,05
Кокковая флора	Гр +, обильное кол-во	Гр +, обильное кол-во	Гр+, единичные элементы	Гр+, единичные элементы	Гр+, единичные элементы	Гр +, обильное кол-во
Эпителиоциты*	4,3±1,1	4,5±1,1	3,7±0,5	4,8±1,34	3,5±0,6	5,4±1,2
Гр. рода <i>Candida</i> *	7,2±4,5	9,4±5,6	1,8±0,5	11,4±5,1	1,6±0,8	11,2±2,6

Примечание: * – имеются статистически значимые различия при сравнении показателей обеих групп в динамике, $p < 0,05$

С целью подтверждения клинической эффективности разработанной нами методики профилактики и лечения хронического пародонтита мы провели исследования твердых тканей 17-и удаленных зубов в Центре коллективного пользования научным оборудованием и лаборатории цифровых медицинских исследований Воронежского государственного университета. Сочетание автоматической *растровой электронной микроскопии* (РЭМ) эмали, дентина и цемента при увеличении до 50 000 раз и *рентгеноспектрального микроанализа* (РСМА) предоставило нам возможность определить их структуру, состав, особенности метаболических процессов.



1



2

Рис. Эмаль зуба после удаления зубных отложений с помощью аппарата «VECTOR» (×500): на поверхности – пленка из частиц гидроксиапатита «Vector Fluid Polish» (1). Цемент корня зуба через неделю после снятия зубных отложений с помощью аппарата «VECTOR» (×2500): пленка частично сохранена на отдельных участках (2)

Рядом авторов установлено, что поверхности в пришеечной области эмали и цемента корня зуба после инструментальной обработки различными способами снятия назубных отложений различаются, что отражается на эффективности ЛПМ. При этом опубликованные данные об их недостатках и достоинствах зачастую носят крайне противоречивый характер. В этой связи нами было изучено влияние ультразвукового аппарата «VECTOR» («Durr Dental», Германия, частота 25 кГц) на рельеф и микроструктуру тканей зуба с использованием высокотехнологичного метода РЭМ. На электроннограммах зубов, которые

были обработаны вышеуказанным аппаратом определяли качественное удаление зубных отложений, не уступающее традиционному скейлингу. При этом на поверхности эмали и цемента корня зуба в области шейки образуется пленка из твердого вещества, а именно частиц мелкодисперсной полировочной суспензии гидроксиапатита «*Vector Fluid Polish*», которая, по нашему мнению, благотворно влияет на их жизнедеятельность, что находит подтверждение в клиническом снижении гиперчувствительности зубов после снятия зубных отложений аппаратом «*VECTOR*» [3]. В некоторых участках данная пленка имеет трещины, обусловленные высыханием препарата после проведенной манипуляции. При исследовании *in vitro* она сохраняется даже через 1 неделю после проведения лечебных манипуляций, как на поверхности эмали в пришеечной области, так и на цемента корня зуба, что имеет важное значение для обменных процессов. Таким образом, в ходе исследования было, установлено, что при работе аппаратом «*VECTOR*» отмечается позитивное воздействие частиц суспензии гидроксиапатита, способствующее улучшению состояния не только для твердых тканей зуба, но и регенерации структур пародонта (рис.).

Таблица 3

Динамика изменения минерального обмена макро- и микроэлементов (лок. % по массе) в поверхностном слое эмали удаленных зубов

Изучаемые макро- и микроэлементы	До проведения лечения		Через 6 месяцев	
	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа
<i>Ca</i>	21,2 (19,0; 24,0)	22,0 (18,0; 26,0)	20,7 (14,8; 22,5)	27,4 (24,4; 33,0)
<i>P</i>	12,8 (11,4; 14,3)	11,4 (9,8; 14,1)	10,5 (9,8; 11,0)	17,5 (14,8; 15,6)
<i>Na</i>	0,48 (0,37; 0,66)	0,47 (0,38; 0,61)	0,28 (0,18; 0,46)	0,6 (0,46; 0,89)
<i>Mg</i>	0,21 (0,16; 0,37)	0,22 (0,16; 0,47)	0,14 (0,08; 0,35)	0,38 (0,23; 0,77)
<i>C</i>	24,8 (21,2; 30,0)	3,4 (20,5; 30,7)	24,5 (20,3; 28,2)	18,2 (17,1; 19,4)
<i>O</i>	34,9 (28,9; 37,3)	37,4 (33,1; 38,5)	28,0 (22,4; 30,4)	38,8 (35,1; 40,4)
<i>Cl</i>	0,32 (0,2; 0,61)	0,23 (0,15; 0,81)	1,15 (1,04; 1,32)	0,14 (0,09; 0,57)
<i>N</i>	10,2 (9,5; 11,4)	9,9 (9,5; 10,5)	9,4 (8,8; 10,4)	8,8 (7,5; 9,4)

При выполнении еще одного высокотехнологичного метода – РСМА – в контрольной группе стандартных методов профилактики и лечения ХГП в составе эмали зубов зарегистрировано снижение количества *Ca* на 1,4%, *Mg* на 4,5% и *Na* – 38,3%. Данный факт мы объясняем, как снижение поступления этих элементов из ротовой жидкости из-за воспалительно-деструктивного процесса, а также нарушения

микроциркуляции в структурах пародонта, окружающих эмаль и цемент зуба, что не отвечает целям профилактики. У лиц основной группы исследования выявили повышение содержания так называемых «строительных» элементов: *Ca* – на 35,2%, *P* – на 54,4%, *Mg* – на 76,2%, *Na* – на 32,5%. В ходе выполнения работы мы отметили большую вариабельность концентрации *Mg*, как наиболее активного компонента в обменных процессах эмали. Количество же «деструктивных» элементов, зарегистрированных при наличии кариозной патологии твердых тканей зуба и пародонта уменьшилось: *Cl* – на 43,5%, *N* – на 9%, *C* – на 22,3% (табл. 3). В связи с выборками малого объема ($N < 30$) для анализа показателей нами были применены непараметрические методы математической статистики с вычислением медианы, верхнего и нижнего квартилей (критерий Манна-Уитни).

Выводы. Полученные с помощью технологий РЭМ и РСМА данные позволяют сделать вывод о положительном эффекте профилактических и персонифицированных лечебных мероприятий с использованием системы «Вектор» с озонированной водой на повышение кариесрезистентности эмали вследствие нормализации состояния пародонта за счет уменьшения или ликвидации микробного фактора, вызывающего и усугубляющего повреждение пародонтальных структур.

Имеющийся у нас зарубежный опыт (участие в мероприятиях Всемирных Конгрессов и симпозиумов, проводимых под эгидой *Европейской Ассоциации* (ЕРМА) по Предупредительной Персонифицированной Профилактической Медицине на протяжении 10 лет), доказывает, что в условиях постоянно растущей конкуренции, планирование высокого объема стоматологической профилактической и лечебной помощи, в которой нуждаются практически 100 % населения, является своего рода гарантией стабильности.

Перспективным является выделение приоритетных направлений персонифицированной первичной и вторичной профилактики воспалительных заболеваний пародонта, предусматривающих применение аппаратных способов поддерживающей терапии заболеваний пародонта в сочетании с немедикаментозными средствами. Элементом профилактики может стать более широкое внедрение уже имеющихся методов диагностики и терапии. На примере вторичной профилактики патологий пародонта (в частности, хронического пародонтита) применение аппаратной системы «*VECTOR*» позволило улучшить терапевтический эффект в виде регенерации кости более чем в 52% случаев, что способствует предотвращению отягощения состояния пациентов, находящихся в группах риска развития данной патологии.

Литература / References

1. Большедворская Н.Е., Казанкова Е.М., Белозерцева О.П. Принципы лечения воспалительного процесса в пародонте // Научный альманах. 2016. № 18 (4-3). С. 294–297 / Bol'shedvorskaya NE, Kazankova EM, Belozertseva OP. Printsipy lecheniya vospalitel'nogo

protsesta v parodonte [Principles of treatment of the inflammatory process in the periodontium]. Nauchnyy al'manakh. 2016;18(4-3):294-7. Russian.

2. Бурхонова Н.Д. К вопросу заболевания пародонта // Мировая наука. 2019. № 4. С. 217–220 / Burkhonova ND. K voprosu zabolevaniya parodonta [On the issue of periodontal disease]. Mirovaya nauka. 2019;4:217–20. Russian.

3. Влияние различных способов снятия зубных отложений на микроструктуру твердых тканей зуба / Кунин А.А., Олейник О.И. [и др.] // Пародонтология. 2010. № 2 (55). С. 33–36 / Kunin AA, Oleynik OI, et al. Vliyaniye razlichnykh sposobov snyatiya zubnykh otlozheniy na mikrostrukturu tverdykh tkaney zuba [The influence of various methods of removing dental plaque on the microstructure of the hard tissues of the tooth]. Parodontologiya. 2010;2(55):33–6. Russian.

4. Высочанская Ю. Инновации в сфере пародонтологии. Часть 1 // ДентАрт. 2014. № 1 (74). С. 80–86 / Vysochanskaya Yu. Innovatsii v sfere parodontologii. Chast' 1 [Innovations in the field of periodontics. Part 1]. DentArt. 2014;1(74):80–6. Russian.

5. Кубышкина К.П. Лечение хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести с использованием ультразвука и озонированной воды: автореф. дис. ... канд. мед. Наук. Воронеж. гос. мед. ун-т. С.-Петербург, 2019. 24 с. / Kubyshkina KP. Lechenie khronicheskogo generalizovannogo parodontita sredney stepeni tyazhesti s ispol'zovaniem ul'trazvuka i ozonirovannoy vody [Treatment of chronic generalized periodontitis of moderate severity using ultrasound and ozonated water] [dissertation]. Voronezh – S.-Peterburg; 2019. Russian.

6. Микроэкология пародонта. Взаимосвязь локальных и системных эффектов: монография / И.П. Балмасова, В.Н. Царёв, О.О. Янушевич [и др.]. Москва: Практическая медицина, 2021. 264 с. / Balmasova IP, Tsarev VN, Yanushevich OO, et al. Mikroekologiya parodonta. Vzaimosvyaz' lokal'nykh i sistemnykh effektiv: monografiya [Periodontal microecology. The relationship between local and systemic effects: a monograph]. Moscow: Prakticheskaya medi-tsina; 2021. Russian.

7. Перспективы использования персонализированной медицины в диагностике заболеваний пародонта / Островская Л.Ю., Будылева А.П., Катханова Л.С. [и др.] // Актуальные проблемы стоматологии: сб. науч. ст. Казань, 2017. С. 213–216 / Ostrovskaya LYu, Budyleva AP, Katkhanova LS, et al. Perspektivy ispol'zovaniya personalizirovannoy meditsiny v diagnostike zabolevaniy parodonta [Prospects for the use of personalized medicine in the diagnosis of periodontal diseases]. Aktual'nye problemy stomatologii: sb. nauch. st. Kazan'; 2017. Russian.

8. Современные аспекты консервативного подхода к лечению воспалительных заболеваний пародонта у пациентов молодого, среднего и пожилого возраста / Олейник Е.А., Беленова И.А., Олейник О.И. [и др.] // Актуальные проблемы медицины. 2022. Т. 45, № 2. С. 178–197 / Oleynik EA, Belenova IA, Oleynik OI, et al. Sovremennye aspekty konservativnogo podkhoda k lecheniyu vospalitel'nykh zabolevaniy parodonta u patsientov mladogo, srednego i pozhilogo vozrasta [Modern aspects of a conservative approach to the treatment of inflammatory periodontal diseases in young, middle-aged and elderly patients]. Aktual'nye problemy meditsiny. 2022;45(2):178–97. Russian.

9. Characteristics of dental patients determining their compliance level in dentistry: relevance for predictive, preventive, and personalized medicine / Tachalov V.V., Kudryavtseva T.V., Orekhova L.Y. [et al.] // The EPMA Journal. 2018; 9(4):379–385. DOI: 10.1007/s13167-018-0152-8 / Tachalov VV, Kudryavtseva TV, Orekhova LY, et al. Characteristics of dental patients determining their compliance level in dentistry: relevance for predictive, preventive, and personalized medicine. The EPMA Journal. 2018;9(4):379–85. DOI: 10.1007/s13167-018-0152-8.

10. Making a complex dental care tailored to the person: population health in focus of predictive, preventive and personalised (3P) medical approach / Tachalov V.V., Orekhova L.Y., Kudryavtseva T.V. [et al.] // The EPMA Journal. 2021. Vol. 12, N2. P. 1–12. DOI: 10.1007/s13167-021-00240-7 / Tachalov VV, Orekhova LY, Kudryavtseva TV, et al. Making a complex dental care tailored to the person: population health in focus of predictive, preventive and personalised (3P) medical approach. The EPMA Journal. 2021;12(2):1–12. DOI: 10.1007/s13167-021-00240-7.

11. Statistical evaluation of antimicrobial influence of medical ozone as a part of inflammatory prevention of periodontal diseases / Kubyshkina K.P., Podoprighora A.V., Oleynik O.I. [et al.] // Research Journal Of Pharmaceutical, Biological And Chemical Sciences. 2018. Vol. 9, № 6. P. 690–696 / Kubyshkina KP, Podoprighora AV, Oleynik OI, et al. Statistical evaluation of antimicrobial influence of medical ozone as a part of inflammatory prevention of periodontal diseases. Research Journal Of Pharmaceutical, Biological And Chemical Sciences. 2018;9(6):690–6.

12. Systemic approach to the development of a professional oral hygiene program among patients with diabetes mellitus / Grinenko E.V., Orekhova L.Yu., Musaeva R.S. [et al.] // EPMA World Congress 2019. Conference book of abstracts. September 19–22. 2019, Pilsen, Czech Republic. P. 72 / Grinenko EV, Orekhova LYu, Musaeva RS, et al. Systemic approach to the development of a professional oral hygiene program among patients with diabetes mellitus. EPMA World Congress 2019. Conference book of abstracts. September 19–22. 2019; Pilsen, Czech Republic.

Библиографическая ссылка:

Олейник О.И., Лунина Н.А., Олейник Е.А., Сущенко А.В., Вусатая Е.В. Морфо-химические аспекты индивидуальных лечебно-профилактических мероприятий при хроническом пародонтите // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №2. С. 58–63. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-58-63. EDN DQIFXA.

Bibliographic reference:

Oleynik OI, Sushchenko AV, Oleynik EA, Lunina NA, Wusataya EV. Morfo-khimicheskie aspekty individual'nykh lechenno-profilakticheskikh meropriyatiy pri khronicheskom parodontite [Morpho-chemical aspects of individual therapeutic and prophylactic measures for chronic periodontitis]. Journal of New Medical Technologies. 2023;2:58–63. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-58-63. EDN DQIFXA. Russian.

Раздел II

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Section II

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

УДК: 612.821:612.766.1 DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-64-68 EDN EPOMZP



ГИПОВЕНТИЛЯЦИОННЫЕ ТРЕНИРОВКИ СПОРТСМЕНОВ УВЕЛИЧИВАЮТ РЕЗЕРВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

Н.А. ФУДИН, Ю.Е. ВАГИН

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина»,
ул. Балтийская, д. 8, г. Москва, 125315, Россия

Аннотация. Изучено несколько физиологических процессов, которые увеличивают результаты спортивной деятельности при гиповентиляционных тренировках спортсменов. Но изменения при этом функций внешнего дыхания спортсменов недостаточно изучены. **Цель исследования** – изучение динамических параметров вентиляции легких, которые могли влиять на работоспособность спортсменов при двигательной и вентиляционной гипоксии. **Материалы и методы исследования.** 17 спортсменов проводили гиповентиляционные тренировки, совмещенные с двигательными тренировками, в течение 18 дней. До, в ходе и после тренировок у спортсменов регистрировали количество приседаний на фоне максимальной произвольной задержки дыхания и ее длительность, параметры спирометрии в тесте «петля поток-объем» и параметры электромиографии. **Результаты и их обсуждение.** На разных этапах самостоятельных тренировок и тренировок спортсменов под руководством исследователя в состоянии покоя длительность максимальных произвольных задержек дыхания увеличилась от полутора до двух раз. После тренировки количество приседаний у спортсменов на фоне максимальной произвольной задержки дыхания увеличилось на $44 \pm 4\%$. Время форсированного выдоха уменьшилось на $28 \pm 4\%$. Максимальная скорость потока воздуха при форсированном выдохе и вдохе увеличилась на $15 \pm 4\%$ и $20 \pm 4\%$. Амплитуда электромиограммы работающих мышц спортсменов при приседаниях увеличилась на 10%. **Заключение.** Тренировки спортсменов увеличивали у них работоспособность за счет повышения устойчивости к вентиляторной и двигательной гипоксии. Повышалась чувствительность мотонейронов спинного мозга к кортикальному и субкортикальному контролю внешнего дыхания и локомоторных функций спортсменов, что увеличивало резервные возможности организма спортсменов с целью повышения спортивного результата.

Ключевые слова: задержка дыхания, гиповентиляционные тренировки, спирометрия, тест «петля поток-объем», внешнее дыхание.

HYPOVENTILATION TRAINING OF ATHLETES INCREASE THE RESERVE CAPABILITIES OF EXTERNAL BREATHING

N.A. FUDIN, YU.E. VAGUINE

P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Baltiyskaya St., 8, Moscow, 125315, Russia

Abstract. Several physiological processes have been studied that increase the results of sports activities during hypoventilation training of athletes. But the changes in the functions of the external respiration of athletes have not been sufficiently studied. **The research purpose** was to study of the dynamic parameters of lung ventilation, which could affect the performance of athletes during motor and ventilation hypoxia. **Materials and methods.** 17 athletes carried out hypoventilation training combined with motor training for 18 days. Before, during and after training, the athletes recorded the number of squats against the background of the maximum voluntary breath holding and its duration, spirometry parameters in the flow-volume loop test, and electromyography parameters. **Results and its discussion.** At different stages of independent training and training of athletes under the guidance of a researcher at rest, the duration of maximum voluntary breath holdings increased from one and a half to two times. After training, the number of squats in athletes against the background of the maximum voluntary breath holding increased by $44 \pm 4\%$. Forced expiratory time decreased by $28 \pm 4\%$. The maximum air flow rate during forced exhalation and inhalation increased by $15 \pm 4\%$ and $20 \pm 4\%$. The amplitude of the electromyogram of the working muscles of athletes during squats increased by 10%. **Conclusion.** Athletes' training increased their performance by increasing resistance to ventilatory and motor hypoxia. The sensitivity of the motor neurons of the spinal cord to the cortical and subcortical control of external respiration and locomotor functions of athletes increased, which increased the reserve capabilities of the athletes' body to improve sports results.

Keywords: breath holding, hypoventilation training, spirometry, "flow-volume loop" test, external respiration.

Введение. Установлено, что гиповентиляционные тренировки (ГВТ), совмещенные с двигательными тренировками, повышали устойчивость спортсменов к двигательной и вентиляционной гипоксии и их работоспособность при физических нагрузках на фоне вентиляционной гипоксии [6]. После ГВТ при двигательном напряжении спортсменов уменьшалось общее периферическое сопротивление току крови и увеличивался минутный объем кровотока [5]. Результаты электромиографии указывали на увеличение количества возбужденных мотонейронов спинного мозга, управляющих сокращениями скелетной мускулатуры при физической работе [2]. Динамика параметров variability сердечного ритма была связана с усилением парасимпатических влияний на сердечный ритм в предстартовом состоянии спортсменов и повышением симпатических влияний при их двигательной деятельности [1].

Несмотря на то, что ГВТ спортсменов в первую очередь перестраивали ритм внешнего дыхания, динамика параметров легочной вентиляции осталась недостаточно изученной. Установлено, что ГВТ спортсменов не изменяли величины статических легочных объемов [4]. Но возможные изменения динамических параметров вентиляции легких не были исследованы.

Цель исследования – изучение динамических параметров вентиляции легких, которые могли влиять на работоспособность спортсменов при двигательной и вентиляционной гипоксии.

Материалы и методы исследования. Протокол исследования был одобрен комитетом по биоэтике ФГБНУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина и выполнен в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации [13].

Контингент обследуемых спортсменов. Было обследовано 17 спортсменов, занимающихся физической культурой и спортом в рамках вузовской программы, в возрасте 18–20 лет. Все спортсмены не имели врачебных противопоказаний к физическим упражнениям и произвольным задержкам дыхания. Все спортсмены были проинформированы о последовательности действий при исследовании и дали письменное согласие на участие в исследовании.

Последовательность исследования. Исследование начинали с регистрации у спортсменов параметров спирометрии в тесте «петля поток-объем» на микропроцессорном портативном спирографе СМП-21/01«РД». Носовое дыхание перекрывали зажимом для носа, и каждый спортсмен дышал через мундштук, вставленный в рот. Другой стороной мундштука был вставлен в датчик спирографа, который измерял объем и скорость воздушного потока каждого вдоха и выдоха и основной блок спирометра показывал на дисплее спирометра параметры внешнего дыхания спортсмена.

После спирометрии у каждого спортсмена проводили гипоксическую пробу Штанге, измеряя в со-

стоянии покоя максимальную длительность произвольной задержки дыхания (ЗД) после субмаксимального вдоха.

Затем у спортсменов измеряли количество глубоких приседаний из положения стоя до предела физиологической возможности на фоне максимальной произвольной ЗД и длительность этой ЗД. Во время приседаний регистрировали электромиограмму (ЭМГ) с прямой головки четырехглавой мышцы бедра правой нижней конечности при помощи компьютерного электромиографа «Синапс» фирмы «Нейротех» с последующим измерением средней амплитуды ЭМГ и частоты колебаний ЭМГ более 100 мкВ, а также вычислением отношения частоты к амплитуде ЭМГ по общепринятому методу анализа ЭМГ [5,9].

Затем спортсменов обучали гиповентиляционному ритму дыхания в покое в положении сидя. Дыхание было спокойным и ритмичным с длительностью вдоха 1,2 с, выдоха 1,5 с и удлиненной паузой после выдоха в течение 5–10 с. Затем спортсмены самостоятельно проводили ГВТ по 30 минут три раза в день. Длительность ГВТ была от 12 до 22 дней, в среднем $17,9 \pm 1,0$ дней. После каждой тренировки спортсмены самостоятельно измеряли длительность максимальной произвольной ЗД и фиксировали результат в дневнике, обращая внимание на увеличение длительности ЗД. Исследователи проверяли длительность ЗД один раз в неделю, оценивая эффективность ГВТ, и в случае необходимости давали спортсменам дополнительные указания. Кроме самостоятельных ГВТ спортсменов раз в неделю проводили ГВТ спортсменов под руководством исследователя в течение 30–40-мин. Каждая ГВТ включала измерение длительности максимальной произвольной ЗД в покое в начале, в середине и после окончания ГВТ, три этапа гиповентиляционного дыхания по 10 мин с перерывами по 5 мин и приседания с измерением их количества на фоне максимальной произвольной ЗД с измерением ее длительности перед и после ГВТ.

Независимо от ГВТ спортсмены занимались физической культурой и спортом в течение двух часов два раза в неделю в рамках вузовской учебной программы по общей физической подготовке.

В конце последней ГВТ спортсменов под руководством исследователя повторно регистрировали ЭМГ при последних в исследовании приседаниях спортсменов. После окончания самостоятельных ГВТ спортсменов и ГВТ спортсменов под руководством исследователя у спортсменов в состоянии покоя повторно измеряли параметры спирометрии в тесте «петля поток-объем».

Статистический анализ. Полученные результаты обрабатывали с помощью параметрического пакета программы Statistica 10 компании «Microsoft». В каждой группе спортсменов вычисляли средние арифметические величины и среднее квадратичное отклонение ($M \pm \sigma$) для каждого исследуемого пара-

метра. Различия между средними величинами параметров оценивали по t -критерию Стьюдента, и они были при статистической значимости $p < 0,05$

Результаты и их обсуждение. Динамика длительности 3Д спортсменов в ходе ГВТ. На разных этапах исследования при самостоятельных ГВТ и ГВТ спортсменов под руководством исследователя длительность максимальных произвольных 3Д увеличилась от полутора до двух раз. В середине первой тренировки спортсменов под руководством исследователя максимальная произвольная 3Д у спортсменов в состоянии физического покоя была от 30 с до 1 мин 21 с, в среднем 62 ± 4 с. В середине тренировки на 8 день ГВТ длительность 3Д была от 30 с до 2 мин 21 с, в среднем 1 мин 17 ± 8 с. На 8 день ГВТ длительность 3Д увеличилась статистически значимо при $p = 0,02$ в среднем на $25 \pm 10\%$. В середине последней тренировки длительность 3Д была от 56 с до 2 мин 21 с, в среднем 1 мин 34 ± 6 с. От первой к завершающей тренировке в середине этих тренировок длительность 3Д увеличилась статистически значимо при $p = 0,00001$ в среднем на $59 \pm 13\%$ (рис. 1).

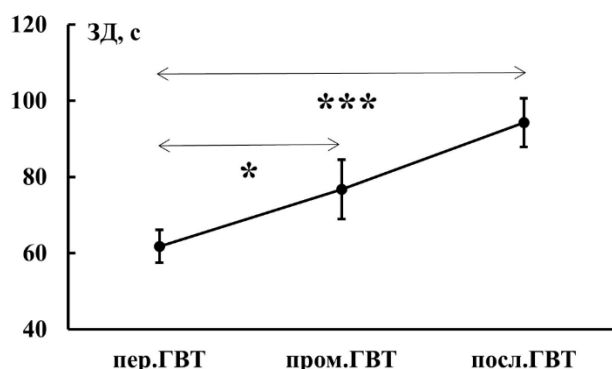


Рис. 1. Длительность максимальной произвольной задержки дыхания (ЗД, с) в середине первой (пер.), в середине промежуточной (пром.) и в середине последней (посл.) гиповентиляционных тренировок (ГВТ) с исследователем. Примечание: * – статистически значимое отличие между ЗД в середине первой и в середине промежуточной ГВТ при $p < 0,05$. *** – статистически значимое отличие между ЗД в середине первой и в середине последней ГВТ при $p < 0,001$

ГВТ спортсменов, совмещенные с их двигательными тренировками, увеличивали у них вентиляционную и двигательную гипоксическую устойчивость, что могло способствовать повышению их работоспособности при спортивной деятельности.

Динамика количества приседаний спортсменов на фоне 3Д в ходе ГВТ. В ходе приседаний на фоне максимальной произвольной 3Д при первой тренировке спортсменов под руководством исследователя спортсмены присели от 15 с до 29 раз, в среднем 24 ± 1 раз. В ходе приседаний на фоне максимальной произвольной 3Д при повторной тренировке спортсменов под руководством исследователя на 8 день ГВТ спортсмены присели от 17 до 37 раз, в среднем 28 ± 1 раз. На 8 день ГВТ при тренировках спортсменов под руководством исследователя коли-

чество приседаний на фоне максимальной произвольной 3Д спортсменов увеличилось статистически значимо при $p = 0,0007$ в среднем на $18 \pm 4\%$. В ходе приседаний на фоне максимальной произвольной 3Д при последней тренировке спортсменов под руководством исследователя спортсмены присели от 24 до 40 раз, в среднем 33 ± 1 раз. От начала к концу ГВТ при тренировках спортсменов под руководством исследователя количество приседаний на фоне максимальной произвольной 3Д спортсменов увеличилось статистически значимо при $p = 0,000000005$ в среднем на $44 \pm 4\%$ (рис. 2).

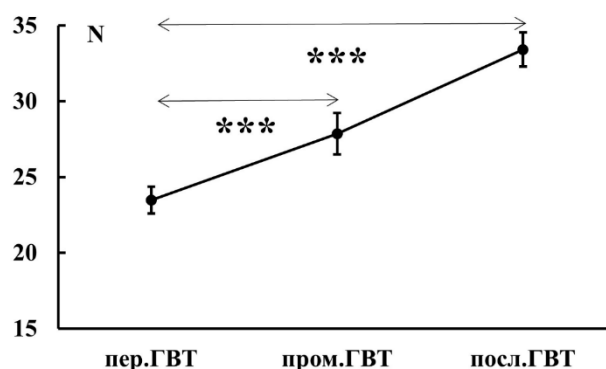


Рис. 2. Количество приседаний спортсменов (N) на фоне максимальной произвольной задержки дыхания при первой (пер.), при промежуточной (пром.) и при последней (посл.) гиповентиляционных тренировках (ГВТ) спортсменов под руководством исследователя.

Примечание: *** – статистически значимое отличие между N при первой и при промежуточной ГВТ, а также при первой и при последней ГВТ при $p < 0,001$

ГВТ спортсменов, совмещенные с их двигательными тренировками, увеличивали у них работоспособность на фоне вентиляционной и двигательной гипоксии, что способствовало достижению более высоких результатов при приседаниях на фоне максимальной произвольной 3Д.

Динамика параметров спирометрии спортсменов в ходе ГВТ. От начала к концу ГВТ спортсменов изменения статических легочных объемов и большинства динамических параметров вентиляции легких спортсменов не были статистически значимыми при $p > 0,05$. Не изменились величины жизненной емкости легких, форсированной жизненной емкости легких, объема форсированного выдоха за первую секунду, индекс Тиффно и величины других параметров спирометрии.

Но несколько динамических параметров вентиляции легких спортсменов изменились статистически значимо. В ходе ГВТ спортсменов время их форсированного выдоха уменьшилось с $2,3 \pm 0,2$ с до $1,6 \pm 0,1$ с. Уменьшение было статистически значимым при $p = 0,0002$ на $28 \pm 4\%$. Максимальная скорость потока воздуха при форсированном выдохе у спортсменов увеличилась с $7,4 \pm 0,4$ л/с до $8,5 \pm 0,4$ л/с. Увеличение было статистически значимым при $p = 0,002$ на $15 \pm 4\%$. Максимальная скорость потока

воздуха при форсированном вдохе у спортсменов увеличилась с $6,9 \pm 0,5$ л/с до $8,2 \pm 0,6$ л/с. Увеличение было статистически значимым при $p=0,00007$ на $20 \pm 4\%$ (рис. 3).

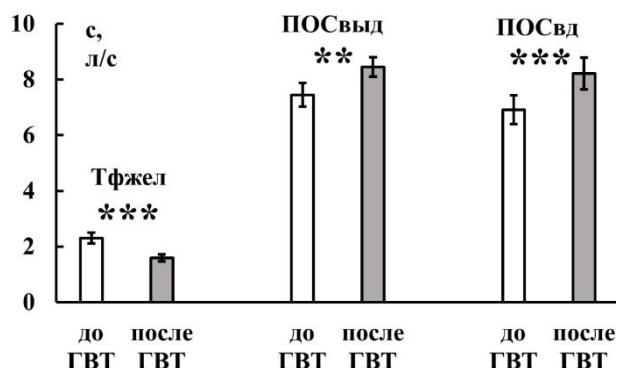


Рис. 3. Время форсированного выдоха (Тфжел, с), пиковая объемная скорость потока воздуха при форсированном выдохе (ПОСвд, л/с) и пиковая объемная скорость потока воздуха при форсированном вдохе (ПОСвд, л/с) при спирометрии в тесте «петля поток-объем» до и после гиповентиляционных тренировок (ГВТ) спортсменов.

Примечание: ** – статистически значимое отличие между ПОСвд до и после ГВТ при $p<0,005$. *** – статистически значимое отличие между Тфжел и ПОСвд до и после ГВТ при $p<0,001$

Изменения динамических параметров спирометрии в ходе ГВТ спортсменов указывали на увеличение возбудимости мотонейронов, управляющих дыхательными мышцами, что повышало резервные возможности внешнего дыхания спортсменов при интенсивной физической нагрузке.

Динамика параметров ЭМГ спортсменов в ходе ГВТ. В ходе приседаний на фоне максимальной произвольной ЗД регистрировали тенденцию к изменениям параметров ЭМГ работающих мышц. Амплитуда ЭМГ увеличилась на 10%, что связывают с увеличением количества возбужденных мотонейронов спинного мозга, иннервирующих работающие скелетные мышцы. Частота ЭМГ увеличилась на 3%, что считают следствием увеличения частоты импульсов, которые проводятся к мышцам по эфферентным соматическим нервам от мотонейронов спинного мозга [3,9]. Амплитуда ЭМГ увеличилась больше, чем частота ЭМГ. Поэтому отношение частоты к амплитуде ЭМГ уменьшилось на 5%. Полагают, что уменьшение этого отношения происходит, когда увеличение количества возбужденных мотонейронов спинного мозга, управляющих работающими мышцами, преобладает над увеличением частоты возбуждения этих мотонейронов [10,12,14]. Это указывает на тенденцию увеличения возбудимости мотонейронов спинного мозга в результате ГВТ спортсменов, что может способствовать расширению возможностей их локомоторных функций при спортивной деятельности.

Заключение. Регулярные самостоятельные ГВТ спортсменов, совмещенные с их двигательными

тренировками, и ГВТ спортсменов под руководством исследователя привели к удлинению максимальной произвольной ЗД у спортсменов и увеличению длительности и объема циклической работы спортсменов до предела физиологической возможности организма на фоне максимальной произвольной ЗД. Это подтвердило выявленную ранее эффективность ГВТ спортсменов с целью повышения спортивных результатов [1,2,5-8]. Одновременное возникновение у спортсменов вентиляционной и двигательной гипоксии было эффективным стимулом к увеличению их физической работоспособности при двигательных нагрузках.

ГВТ спортсменов не изменили величины статических легочных объемов, что подтвердило ранее полученные результаты спирометрии спортсменов при [4]. Но в ходе ГВТ спортсменов было зарегистрировано изменение нескольких динамических параметров их вентиляции легких. При спокойном ритме дыхания вентиляционные изменения у спортсменов отсутствовали, но при форсированном дыхании, возникающем при интенсивной двигательной деятельности спортсменов, у них повышались резервные возможности внешнего дыхания. Результаты спирометрии в тесте «петля поток-объем» указывали на повышение у спортсменов возбудимости мотонейронов диафрагмального центра, центров межреберных нервов и центров нервов брюшного пресса, которые увеличивали скорость форсированного вдоха и выдоха спортсменов без изменения их объемов.

Одновременно с дыхательными мотонейронами в ходе ГВТ спортсменов у них была зарегистрирована тенденция к увеличению возбудимости мотонейронов спинного мозга, управляющих работающими мышцами при двигательной деятельности спортсменов. Сходные изменения ЭМГ были зарегистрированы ранее при ГВТ спортсменов [1,2,5,9].

Известно, что гиперкапния увеличивает возбудимость корковых и дыхательных нейронов головного мозга [11]. Вероятно, такие изменения происходили и при ГВТ спортсменов. Кроме того, ГВТ спортсменов увеличивали возбудимости спинальных мотонейронов, управляющих работой дыхательной и скелетной мускулатуры.

Следовательно, ГВТ спортсменов, совмещенные с их двигательными тренировками, увеличивали у них вентиляционную и двигательную гипоксическую устойчивость. При этом повышалась чувствительность мотонейронов спинного мозга к кортикальному и субкортикальному контролю внешнего дыхания и локомоторных функций спортсменов. Дополнительные перестройки процессов саморегуляции функций организма увеличивали резервные возможности организма спортсменов с целью достижения высокого спортивного результата.

Литература / References

1. Вагин Ю.Е., Классина С.Я., Фудин Н.А. Вариативность сердечного ритма при скоростно-силовой нагрузки спортсменов после гиповентиляционной тренировки // Спортивная медицина: наука и

практика. 2022. № 2. С. 67–72. DOI: 10.47529/2223-2524.2022.2.5 / Vaguine YuE, Klassina SYa, Fudin NA. Variabel'nost' serdechnogo ritma pri skorostno-silovoy nagruzke sportmenov posle gipoventilyatsionnoy trenirovki [Heart rate variability during speed-strength load of athletes after hypoventilation training]. Sportivnaya meditsina: nauka i praktika. 2022;2:67–72. DOI: 10.47529/2223-2524.2022.2.5. Russian.

2. Вагин Ю.Е., Фудин Н.А., Классина С.Я. Процессы, определяющие увеличение работоспособности спортсменов после гиповентиляционного дыхания // Вестник новых медицинских технологий. 2022. Т. 29, № 2. С. 53–56. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-2-53-56 / Vagin YuE, Fudin NA, Klassina SYa. Protsessy, opredelyayushchie uvelichenie rabotosposobnosti sportmenov posle gipoventilyatsionnogo dykhaniya [Processes determining an increase in athletes' working capability after hypoventilation breathing]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2022;29(2):53-56. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-2-53-56. Russian.

3. Пигарева С.Н., Классина С.Я., Фудин Н.А. Электромиографические характеристики момента отказа от работы непрерывной интенсивности у спортсменов-любителей и лиц, занимающихся физической культурой // Вестник спортивной науки. 2020. № 2. С. 48–51 / Pigareva SN, Klassina SYa, Fudin NA. Elektromiograficheskiye kharakteristiki momenta otказа ot raboty nepreryvnoy intensivnosti u sportmenov-lyubiteley i lits, zanimayushchikhsya fizicheskoy kul'turoy [Electromyographic characteristics of the moment of refusal to work with continuous intensity in amateur athletes and people involved in physical culture]. Vestnik sportivnoy nauki. 2020;2:48-51. Russian.

4. Фудин Н.А., Классина С.Я., Пигарева С.Н. Гиповентиляционная тренировка и спортивная работоспособность // Вестник спортивной науки. 2020. № 5. С. 23–26 / Fudin NA, Klassina SYa, Pigareva SN. Gipoventilyatsionnaya trenirovka i sportivnaya rabotosposobnost' [Hypoventilation training and sports performance]. Vestnik sportivnoy nauki. 2020;5:23-6. Russian.

5. Фудин Н.А., Вагин Ю.Е., Классина С.Я. Влияние гиповентиляционной тренировки на скоростно-силовую работу спортсменов // Наука и спорт: современные тенденции. 2022. № 1. С. 62–69. DOI: 10.36028/2308-8826-2022-10-1-62-69 / Fudin NA, Vagin YE, Klassina SY. Vliyaniye gipoventilyatsionnoy trenirovki na skorostno-silovuyu rabotu sportmenov [The impact of hypoventilation training on speed-strength performance of athletes]. Nauka i sport: sovremennyye tendentsii. 2022;1:62-9. DOI: 10.36028/2308-8826-2022-10-1-62-69. Russian.

6. Фудин Н.А., Вагин Ю.Е., Классина С.Я. Физиологическое обоснование гиповентиляционных тренировок, повышающих физическую работоспособность // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №5. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-5/3-1.pdf> (дата обращения 13.09.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-5-3-1. EDN PORJPO / Fudin NA, Vagin YuE, Klassina SYa. Fiziologicheskoe obosnovanie gipoventilyatsionnykh trenirovok, povyshayushchikh fizicheskuyu rabotosposobnost' [Physiological substantiation of hypoventilation trainings, increasing physical workability]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2022 [cited 2022 Sep 13];5 [about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-5/3-1.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-5-3-1.

EDN PORJPO.

7. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Орлов В.А. Медико-биологические технологии в физической культуре и спорте. Москва: ООО Издательство «Спорт», 2018. 320 с. / Fudin NA, Khadartsev AA, Orlov VA. Mediko-biologicheskie tekhnologii v fizicheskoy kul'ture i sporte [Biomedical technologies in physical culture and sports]. Moscow: ООО Izdatel'stvo «Sport»; 2018. Russian.

8. Fornasier-Santos C., Millet G.P., Woorons X. Repeated-sprint training in hypoxia induced by voluntary hypoventilation improves running repeated-sprint ability in rugby players // European J. of sport science. 2018. Vol. 18, № 4. P. 504–512. DOI: 10.1080/17461391.2018.1431312 / Fornasier-Santos C, Millet GP, Woorons X. Repeated-sprint training in hypoxia induced by voluntary hypoventilation improves running repeated-sprint ability in rugby players. European J. of sport science. 2018;18(4):504-12. DOI: 10.1080/17461391.2018.1431312.

9. Fudin NA, Klassina SY, Pigareva SN, Vagin YE. Combined effects of hypoventilation and physical practices on muscular fatigue under submaximal exercise // Theory and Practice of Physical Culture. 2018. Vol. 10. P. 4 / Fudin NA, Klassina SY, Pigareva SN, Vagin YE. Combined effects of hypoventilation and physical practices on muscular fatigue under submaximal exercise. Theory and Practice of Physical Culture. 2018;10:4.

10. Fudin N.A., Klassina S.Ya., Pigareva S.N. Relationship between the parameters of muscular and cardiovascular systems in graded exercise testing in subjects doing regular exercises and sports // Human physiology. 2015. Vol. 4. P. 412–419. DOI: 10.1134/S0362119715040088 / Fudin NA, Klassina SYa, Pigareva SN. Relationship between the parameters of muscular and cardiovascular systems in graded exercise testing in subjects doing regular exercises and sports. Human physiology. 2015;4:412-9. DOI: 10.1134/S0362119715040088.

11. Guyenet P.G., Bayliss D.A. Central respiratory chemoreception. Review // Handbook Clinical Neurology. 2022. Vol. 188. P. 37–72. DOI: 10.1016/B978-0-323-91534-2.00007-2 / Guyenet PG, Bayliss DA. Central respiratory chemoreception. Review. Handbook Clinical Neurology. 2022;188:37-72. DOI: 10.1016/B978-0-323-91534-2.00007-2.

12. Khadartsev A.A., Zilov V.G., Eskov V.M., Ilyashenko L.K. New effect in physiology of human nervous muscle system // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019. Vol. 167, № 4. С. 419–423 / Khadartsev AA, Zilov VG, Eskov VM, Ilyashenko LK. New effect in physiology of human nervous muscle system. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019;167(4):419-2.

13. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for medical research involving human subjects // JAMA. 2013. Vol. 20. P. 2191–2194. DOI: 10.1001/jama.2013.281053 / World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013;20:2191-4. DOI: 10.1001/jama.2013.281053.

14. Xiaogang X., Rymer W.Z., Suresh N.L. Motor unit pool organization examined via spike-triggered averaging of the surface electromyogram // J. Neurophysiology. 2013. Vol. 110. P. 1205–1220 / Xiaogang X, Rymer WZ, Suresh NL. Motor unit pool organization examined via spike-triggered averaging of the surface electromyogram. J. Neurophysiology. 2013;110:1205-20.

Библиографическая ссылка:

Фудин Н.А., Вагин Ю.Е. Гиповентиляционные тренировки спортсменов увеличивают резервные возможности внешнего дыхания // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №2. С. 64–68. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-64-68. EDN EPOMZP.

Bibliographic reference:

Fudin NA, Vaguine YuE. Gipoventilyatsionnye trenirovki sportmenov uvelichivayut rezervnye vozmozhnosti vneshnego dykhaniya [Hypoventilation training of athletes increase the reserve capabilities of external breathing]. Journal of New Medical Technologies. 2023;2:64-68. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-64-68. EDN EPOMZP. Russian.



БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ГЕПАТИТОМ С

А.С. СУДНИЦЫН, С.Н. ЛУНЕВА, Е.Л. МАТВЕЕВА, А.Г. ГАСАНОВА, М.Ю. ЕРМОЛАЕВА, С.И. БУРНАШОВ,
А.Г. МИХАЙЛОВ

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский
центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава РФ,
ул. М. Ульяновой, д. 6, г. Курган, 640014, Россия*

Аннотация. Актуальность. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в изучении этиологии и патогенеза хронического остеомиелита, остается не ясным, почему при одинаковой степени остеомиелитического поражения у одних пациентов развиваются рецидивы гнойно-воспалительного процесса, а у других нет. **Цель исследования** – изучение показателей гомеостаза для выявления основных звеньев патогенеза и прогноза рецидива хронического остеомиелита, а также определения особенностей костного обмена у больных с хроническим остеомиелитом, осложненным гепатитом С. **Материалы и методы исследования.** В работе проанализированы основные биохимические показатели (23 теста) сыворотки крови 68 больных хроническим остеомиелитом плеча и голени, находившихся на стационарном лечении по методу Илизарова. Пациенты были разделены на 3 группы. Первая группа – 42 больных (46,4±15,1 лет) – не имеет каких-либо осложнений и рецидивов. Вторая группа – пациенты, у которых был выявлен рецидив гнойного процесса, 12 человек (41,5±17,3 лет). Третья группа – 14 больных (43,4±18,2 лет), у которых помимо хронического остеомиелита длинных костей, был выявлен умеренной активности хронический гепатит С в стадии компенсации. **Результаты и их обсуждение.** Были выявлены показатели, имеющие достоверные различия между группами больных. Обнаружено, что у пациентов с рецидивом хронического остеомиелита в сыворотке крови наблюдается увеличение активности АЛТ и концентрации глюкозы, при одновременном снижении концентрации бета-глобулинов, мочевины, кислой и щелочной фосфатаз. У больных с хроническим гепатитом С даже в стадии компенсации, показатели сыворотки крови соответствуют показателям крови пациентов с рецидивом остеомиелита. **Заключение.** У больных с рецидивом хронического остеомиелита и при сочетании остеомиелита и хронического гепатита С происходит замедление репаративного остеогенеза, возможно за счет нарушений связанных с функцией печени.

Ключевые слова: остеомиелит, ХГС, соединительная ткань, лабораторная диагностика, прогнозирование, биохимия, печень.

BIOCHEMICAL BLOOD PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC OSTEOMYELITIS COMPLICATED BY HEPATITIS C

A.S. SUDNITSYN, S.N. LUNEVA, E.L. MATVEEVA, A.G. GASANOVA, M.Yu. ERMOLAEVA, S.I. BURNASHOV,
A.G. MIKHAILOV

*Federal State Budgetary Institution "Scientific Research Center named after academician G. Ilizarov" Ministry of Health of
the Russian Federation, st. M. Ulyanova, 6, Kurgan, 640014, Russia*

Abstract. Despite significant advances in the study of the etiology and pathogenesis of chronic osteomyelitis, it remains unclear why, with the same degree of osteomyelitis, some patients develop relapses of the purulent-inflammatory process, while others do not. **Objective.** The study of homeostasis indicators to identify the main links in the pathogenesis and prognosis of recurrence of chronic osteomyelitis, as well as to determine the characteristics of bone metabolism in patients with chronic osteomyelitis complicated by hepatitis C. **Materials and methods.** The paper analyzes the main biochemical parameters (23 tests) of the blood serum of 68 patients with chronic osteomyelitis of the shoulder and lower leg, who were hospitalized by the Ilizarov method. The patients were divided into 3 groups. The first group - 42 patients (46.4±15.1 years) - did not have any complications or relapses. The second group – patients who had a recurrence of a purulent process, 12 people (41.5±17.3 years). The third group consisted of 14 patients (43.4±18.2 years old) who, in addition to chronic osteomyelitis of long bones, had moderately active chronic hepatitis C in the compensation stage. **Results.** Indicators with significant differences between groups of patients were identified. It was found that in patients with relapse of chronic osteomyelitis in the blood serum there is an increase in ALT activity and glucose concentration, while reducing the concentration of beta-globulins, urea, acid and alkaline phosphatases. In patients with chronic hepatitis C, even in the stage of compensation, the blood serum values correspond to those of the blood of patients with recurrent osteomyelitis. **Conclusion.** In patients with recurrent chronic osteomyelitis and with a combination of osteomyelitis and chronic hepatitis C, reparative osteogenesis slows down, possibly due to disorders associated with liver function.

Key words: osteomyelitis, chronic hepatitis C, connective tissue, laboratory diagnostics, prognosis, biochemistry, liver.

Введение. В настоящее время актуальной проблемой травматологии и ортопедии является сокращение сроков лечения пациентов. Особенно эта проблема актуальна для пациентов гнойных отделений

ортопедо-травматологического профиля. По литературным сведениям, в общей хирургической практике гнойно-воспалительных осложнений насчитывается около 30%. Причем наиболее частые и тяжелые

гнойно-септические поражения конечностей встречаются у 20%, из которых 44% представлены остеомиелитом [10].

В настоящее время, среди огромного количества «чистых» хирургических вмешательств по травматологическому профилю, 7% осложняется послеоперационным остеомиелитом [3,7,9]. Наиболее часто хронический остеомиелит развивается после лечения открытых переломов костей, сопровождающихся обширным разрушением мягких тканей пораженного сегмента в 21-46,2% случаев, после открытой репозиции закрытых переломов – в 7,6-13,2% [5]. Это самое грозное осложнение механической травмы, причем у части пациентов с одинаковыми повреждениями и при использовании одинаковых методов лечения может развиваться остеомиелит. С другой стороны, в настоящее время редко встречаются пациенты без клинических либо субклинических форм сопутствующих заболеваний. То есть, при получении травмы и последующем развитии остеомиелита, у таких больных изначально имеются предпосылки для нарушения нормальных механизмов регенерации костной ткани и нередко случаются рецидивы гнойно-воспалительных реакций, приводящие к повторным хирургическим вмешательствам. Мы не встретили в литературе указаний о том, почему при одинаковой степени остеомиелитического поражения у одних пациентов развиваются рецидивы гнойно-воспалительного процесса, а у других нет.

В патогенезе хронического посттравматического остеомиелита ведущими являются специфические факторы, связанные с гнойными поражениями органов и тканей, однако, необходимо учитывать и неспецифические факторы, вызванные нарушением системного гомеостаза.

Целью работы являлось изучение показателей гомеостаза для выявления основных звеньев патогенеза и прогноза рецидива хронического остеомиелита, а также определения особенностей костного обмена у больных с хроническим остеомиелитом, осложненным гепатитом С.

Материалы и методы исследования. В работе проанализированы биохимические показатели 68 пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделениях Центра гнойной остеологии НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова. У всех пациентов был диагностирован остеомиелит длинных костей конечностей. Больным осуществляли distractionный остеосинтез аппаратом Илизарова: плеча – 35 человек, голени – 22 человека и бедра – 11 человек. В ходе лечения хронического посттравматического остеомиелита у некоторых лиц возникали рецидивы гнойно-воспалительных процессов. Впоследствии, таких пациентов мы выделили в отдельную группу. Пациентов, у которых помимо остеомиелита был диагностирован хронический гепатит С, также выделяли в отдельную группу.

Первая группа включала 42 пациента в возрасте от 46,4±15,1 лет с хроническим остеомиелитом, во время лечения которых осложнения выявлены не были. Из них 18 пациентов были женщины и 30 пациентов – мужчины. Давность заболевания в группе составила 2,9 ±2,88 лет. У всех пациентов группы имелись в наличии длительно функционирующие свищи. Больные находились в стационаре в среднем 1,5-2 месяца и были выписаны из стационара с положительным результатом лечения – гнойный процесс был купирован. 7 пациентов были выписаны на distraction, с целью замещения дефекта большеберцовой кости, остальные на фиксацию в аппарате Илизарова. Аппараты были демонтированы (через 6-8 мес.), сращение достигнуто.

Во *вторую группу* вошли пациенты в процессе лечения, у которых был выявлен рецидив гнойного процесса – 12 человек. Возраст обследуемых в группе составлял от 41,5±17,3 лет, мужчин было 8 человек, женщин – 4. Давность заболевания во второй группе составила 2,3±1,89 лет. Больные находились в стационаре в среднем около 2,5 месяцев. Через 2-4 недели после поступления в стационар у одних пациентов открывались свищи, выполнялась повторная *секвестрэктомия* (СНЭ) пораженного сегмента. У других больных отмечался повторный рецидив в виде не заживления послеоперационной раны и наличия гнойного отделяемого.

Третью группу составили 14 больных, у которых помимо хронического остеомиелита длинных костей, был диагностирован умеренной активности *хронический гепатит С* (ХГС) в стадии компенсации. Возраст обследуемых в группе составлял от 43,4±8,2 лет, мужчин было 11 человек, женщин – 3. Давность заболевания хроническим остеомиелитом в группе составила 2,0±1,6 лет, давность заболевания хроническим гепатитом С более 5 лет.

В *референтную группу* вошли 20 субъективно здоровых людей в возрасте от 20 до 45 лет.

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

- наличие хронического остеомиелита длинных костей;
- возраст обследуемых старше 20 лет;
- наличие информированного согласия на проведение биохимических исследований без идентификации личности;

Критериями исключения из исследования были:

- наличие злокачественных заболеваний;
- наличие у больного сопутствующих хронических заболеваний в стадии декомпенсации;
- тяжелые инфекционные процессы (ВИЧ-инфекция, туберкулез, сифилис, вирусный гепатит В).

На проведение исследований получено разрешение комитета по этике при ФГБУ «НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова». Исследования проводились в

соответствии с этическими стандартами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 года, «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденной Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 года № 266.

С целью выявления тестов, наиболее информативных для прогноза развития рецидивов гнойных процессов, были проанализированы показатели сыворотки крови пациентов в ранний послеоперационный период. Для оценки белкового обмена определяли концентрацию *общего белка* (ОБ), альбумина, процентное и количественное соотношение белковых фракций в сыворотке крови. Электрофоретическое разделение и идентификацию фракций белков сыворотки крови проводили с помощью автоматического электрофоретического анализатора SAS-1plus, автоматической системы обработки гелей SAS-2 (Helena Biosciences Europe, Великобритания) и программного обеспечения Platinum III.

Активность *щелочной фосфатазы* (ЩФ), *кислой фосфатазы* (КФ), *аланинаминотрансферазы* (АЛТ), *аспартатаминотрансферазы* (АСТ), концентрацию *общего кальция*, *магния*, *неорганического фосфата*, *общего белка*, *мочевины*, *глюкозы*, *общего холестерина*, *триглицеридов*, *креатинина*, *С-реактивного белка* в сыворотке крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi/BM 902 (Япония) (регистрационный № МЗ РФ 2000/564), используя наборы реагентов фирмы Vital Diagnostics (Россия). Концентрацию *общих липидов* определяли с помощью наборов реагентов фирмы LaChema (Чехия), *сиаловых кислот* – наборами реагентов «Сиалотест 100» (Россия).

Статистика. Результаты исследований обработаны методом вариационной статистики, применяемым для малых выборок, с принятием уровня значимости $p < 0,05$. Поскольку исследование распределения по Колмогорову-Смирнову выявило ненормальное распределение значений большинства показателей, статистическую значимость различий между двумя несвязанными выборками определяли по *W*-критерию Вилкоксона, критерию Манна-Уитни и критерию Данна [4]. Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью программ Statistica for Windows, v. 13.0 (Stat Soft Inc., США) и Microsoft Excel (Microsoft, США).

Результаты и их обсуждение. В своей работе для выявления основных звеньев патогенеза и прогноза рецидива хронического остеомиелита у пациентов с ортопедической патологией мы изучили ряд показателей гомеостаза. Белковый обмен: *общий белок*, *альбумин*, $\alpha 1$ -глобулины, $\alpha 2$ -глобулины, β -глобулины и γ -глобулины, *альбумин-глобулиновое соотношение*. Углеводный обмен: АСТ, АЛТ, *лактат*, *глюкоза*, *мочевина*, *креатинин*. Липидный обмен: *общие*

липиды, *холестерин*, *триглицериды*. Показатели состояния соединительной ткани: *щелочная и кислая фосфомоноэстеразы*, *кальций*, *магний*, *фосфат неорганический*, *С-реактивный белок*, *сиаловые кислоты*, *уроновые кислоты*. При поиске наиболее информативных лабораторных тестов для прогноза рецидива гнойной инфекции мы не учитывали отклонения изучаемых показателей от возрастных нормативных значений, выделяя показатели, статистически значимо отличающиеся между группами.

Нами была выявлена следующая панель биохимических тестов (табл.1), имеющих достоверные различия между группами больных с рецидивом хронического посттравматического остеомиелита (*вторая группа*) и без рецидива (*первая группа*).

Таблица 1

Показатели, имеющие статистически значимые различия в сыворотке крови у пациентов с хроническим остеомиелитом, рецидивом гнойного процесса и без при уровне значимости $p < 0,05$

Показатели	Референтная группа	Первая группа	Вторая группа
β -глобулины, г/л	4,0-9,0	10,66 9,38÷11,99	11,16 10,30÷13,30
АЛТ, Е/л	до 40	11,90 7,88÷18,65	18,30 17,23÷21,28
Мочевина, ммоль/л	2,5-8,3	4,40 3,30÷5,30	3,20 2,35÷3,98
Глюкоза, ммоль/л	4,2-6,1	5,21 4,94÷5,52	5,70 5,31÷5,99
ЩФ, Е/л	до 117	92,00 77,10÷102,60	78,25 69,88÷81,63
КФ, Е/л	до 4,0	4,95 3,80÷5,98	4,00 2,75÷4,60

Примечание: представлены показатели, имеющие статистически значимые различия между группами при уровне значимости $p < 0,05$

Среди показателей белкового обмена во *второй группе* по сравнению с *первой* наблюдалось достоверное увеличение протеинов β -глобулиновой фракции ($p = 0,0289$). При этом следует отметить, что в первую неделю после операции относительное содержание β -глобулинов, к которым относятся трансферрин, гемопексин, компоненты комплемента, иммуноглобулины и липопротеиды, было выше нормы в обеих группах. Изменения концентрации мочевины происходили в пределах нормативных значений, как для *первой*, так и для *второй группы*. Зафиксировано статистически значимое превышение концентраций этого показателя у больных *первой группы* на 22% по отношению к лицам, составляющим *вторую группу*.

Изучение ферментного спектра аминотрансфераз – АЛТ, АСТ в раннем послеоперационном периоде, так же выявило достоверность различий между *первой и второй группами*, но только для одного исследуемого фермента – АЛТ. У женщин с рецидивом инфекции костной ткани значения этого фермента

на 15% были выше, чем без рецидива, у мужчин такое превышение составило 130%.

Статистически значимое превышение глюкозы в крови пациентов с рецидивом было отмечено не только в ранний операционный период, но и регистрировалось на дальнейших этапах оперативного лечения. Подъем глюкозы на 3-и сутки после операции в первой группе купировался к 7-м суткам, а во второй высокое содержание глюкозы наблюдалось вплоть до 21-х суток.

Показатели состояния соединительной ткани в ранний послеоперационный период так же имели достоверные различия между группами. Активность ЩФ у пациентов без рецидива гнойного процесса увеличивалась, начиная уже с 1-х суток, и к 14-м суткам превышала норму на 5%. У пациентов *второй группы* подъем активности ЩФ на ранних этапах не наблюдался, но на более поздних этапах отмечен максимум значений на 21-е сутки после операции.

Биохимические показатели сыворотки крови больных *третьей группы* также находились в рамках нормативных значений. Нами были обнаружены достоверные отличия между группами с хроническим остеомиелитом осложненным ХГС и без ХГС показателей, характеризующие состояние гепатобилиарной системы (табл. 2).

По сравнению с группой пациентов без ХГС были выявлены более высокие значения следующих показателей: билирубина общего ($p=0,037$), мочевины ($p=0,05$), креатинина ($p=0,049$), а также активности АЛТ ($p=0,048$), ЩФ ($p=0,035$), КФ ($p=0,041$). Наиболее существенные отличия нами обнаружены в активности ключевого показателя как гепатобилиарной системы, так и костного метаболизма – ЩФ.

Таблица 2

Показатели, имеющие достоверные различия в сыворотке крови у пациентов с хроническим остеомиелитом с ХГС и без при уровне значимости $p<0,05$

Показатели	Референтная группа	Первая группа	Третья группа
β -глобулины, г/л	4,0-9,0	10,66 9,38 $\pm$ 11,99	12,56 11,25 $\pm$ 13,84
АЛТ, Е/л	до-40	11,90 7,88 $\pm$ 18,65	21,8 17,5 $\pm$ 26,6
Билирубин общ, мкмоль/л	5,1-20,5	7,45 6,68 $\pm$ 8,33	12,0 9,31 $\pm$ 12,2
Мочевина, ммоль/л	2,5- 8,3	4,40 3,30 $\pm$ 5,30	5,9 5,0-7,2
Креатинин, мкмоль/л	71,0-115,0	84,5 80,25-87,75	93,5 92,75-94,25
ЩФ, Е/л	до 117	92,00 77,10 $\pm$ 102,60	71,55 (62,18 $\pm$ 79,11)
КФ, Е/л	до 4,0	4,95 3,80 $\pm$ 5,98	4,13 2,55-4,72

В настоящее время не вызывает сомнения ведущая роль печени в синтезе провоспалительных и воспалительных цитокинов, принимающих участие в ре-

акции организма на травму, хирургическое вмешательство и лечение [8]. Еще в 1981 году Апросиной З.Г. была сформулирована теория системных поражений при ХГС [1]. Дальнейшие исследования показали, что внепеченочные проявления гепатита С встречаются у 10-20% больных и затрагивают различные ткани и органы [2]. Формирование нарушения обмена костной ткани при заболеваниях печени, приводящее к развитию остеопении и остеопороза встречается в 40-75 % случаев хронических заболеваний печени [11]. Наиболее часто печеночная остеодистрофия, сопровождающаяся остеопенией и остеопорозом, развивается при аутоиммунном и хронических гепатитах [12]. Известно, что изоферменты ЩФ присутствуют как в костной ткани, так и в ткани печени. Активность общей ЩФ в сыворотке крови составляет сумму активностей ее отдельных изоферментов. Наиболее частой причиной повышения активности общей ЩФ в биохимическом анализе крови являются заболевания гепатобилиарной системы. Однако, при вирусном гепатите активность ЩФ в противоположность аминотрансферазам остается нормальной или увеличивается незначительно [13]. Снижение активности ЩФ в крови пациентов с рецидивом хронического остеомиелита происходило одновременно со снижением активности КФ. При этом известно, что общая активность щелочной фосфатазы коррелирует с уровнем формирования костной ткани, а активность основного фермента *остеокластов* (КФ) определяет темпы последующих этапов костного ремоделирования [16]. Таким образом, снижение активности фосфатаз в сыворотке крови больных с рецидивом хронического остеомиелита свидетельствовало об угнетении костного обмена, что возможно было связано с замедленным темпом формирования костной ткани вследствие токсического воздействия веществ, таких как билирубин, мочевина, креатинин или желчные кислоты на остеобласты [14].

Выводы:

1. У пациентов с рецидивом хронического остеомиелита в сыворотке крови наблюдается увеличение активности АЛТ и концентрации глюкозы при одновременном снижении концентрации β -глобулинов, мочевины, КФ и ЩФ по сравнению с пациентами без рецидива заболевания, что в целом свидетельствует о нарушении работы гепатобилиарной системы в этой группе больных.

2. У больных с хроническим остеомиелитом длинных костей и хроническим гепатитом С даже в стадии компенсации, показатели сыворотки крови соответствуют показателям крови пациентов, у которых в ходе лечения остеомиелита наблюдались рецидивы заболевания.

3. В группах с рецидивом хронического остеомиелита и при сочетании остеомиелита и хронического гепатита С происходит замедление репаратив-

ного остеогенеза возможно за счет нарушений, связанных с функцией печени.

4. Одним из потенциальных механизмов развития рецидива остеомиелита при его хирургическом лечении является недостаточное формирование костной ткани в следствии токсического воздействия веществ, сопровождающих хроническую патологию гепатобилиарной системы.

5. При хроническом гепатите С даже нормальные результаты биохимического анализа крови не свидетельствуют об отсутствии возможности рецидива остеомиелита.

Литература / References

1. Апросина З.Г. Хронический активный гепатит как системное заболевание. М.: Медицина, 1981. 97 с. / Aprosina ZG. Hronicheskij aktivnyj gepatit kak sistemnoe zabolevanie [Chronic active hepatitis as a systemic disease]. Moscow: Medicina; 1981. Russian.

2. Байкова Т.А., Лопаткина Т.Н. Многообразие внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов В и С, общие принципы лечения // Терапевтический архив. 2013. Т. 85, № 4. С. 106–110 / Bajkova TA, Lopatkina TN. Mnogoobrazie vnephechenochnykh proyavlenij hronicheskikh virusnykh gepatitov V i S, obshchie principy lecheniya [Variety of extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis B and C, general principles of treatment]. Terapevticheskij arhiv. 2013;85(4):106-10. Russian.

3. Гараев М.Р., Пантелеев В.С., Нартайлаков М.А., Дорофеев В.Д., Инюшев Д.В., Голков Д.С. Хирургическое лечение хронического остеомиелита // Креативная хирургия и онкология. 2019. Т. 9, № 3. С. 209–215. DOI: 10.24060/2076-3093-2019-9-3-209-215 / Garaev MR, Pantelev VS, Nartajlakov MA, Dorofeev VD, Inyushev DV, Golkov DS. Hirurgicheskoe lechenie hronicheskogo osteomielita [Surgical treatment of chronic osteomyelitis]. Kreativnaya hirurgiya i onkologiya. 2019;9(3):209-15. DOI: 10.24060/2076-3093-2019-9-3-209-215. Russian.

4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с. / Glanc S. Mediko-biologicheskaya statistika [Biomedical statistics]. Moscow: Praktika; 1998. Russian.

5. Гурьев С.Е., Танасиенко П.В. Характеристика инфекционных осложнений у пострадавших с политравмой // Травма. 2013. Т. 14, № 1. С. 52–54 / Gur'ev SE, Tanasienko PV. Harakteristika infekcionnykh oslozhnenij u postradavshih s politravmoj [Characteristics of infectious complications in patients with polytrauma]. Travma. 2013;14(1):52-4. Russian.

6. Долгова В.В. Клиническая лабораторная диагностика / под ред. профессора В.В. Долгова. Москва: ООО «Лабдиаг», 2017. 464 с. / Dolgova VV. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. Pod redaktsiey

Professora VV Dolgova [Clinical laboratory diagnostics Edited by Professor VV Dolgov]. Moscow: Labdiag LLC; 2017. Russian.

7. Ключин Н.М., Ермаков А.М., Науменко З.С., Абабков Ю.В., Тряпичников А.С., Коюшков А.Н. Этиология острой перипротезной инфекции суставов и результаты ее хирургического лечения // Гений ортопедии. 2017. Т. 23, № 4. С. 417–442. DOI: 10.18019/1028-4427-2018-24-3-321-326 / Klyushin NM, Ermakov AM, Naumenko ZS, Ababkov YUV, Tryapichnikov AS, Koyushkov AN. Etiologiya ostroj periproteznoj infekcii sustavov i rezul'taty ee hirurgicheskogo lecheniya [Etiology of acute periprosthetic joint infection and results of its surgical treatment]. Genij ortopedii. 2017;23(4):417-42. DOI: 10.18019/1028-4427-2018-24-3-321-326. Russian.

8. Морозов А.М., Сергеев А.Н., Жуков С.В., Новикова Н.С., Беляк М.А. Современные маркеры воспалительного процесса в хирургической практике // Амбулаторная хирургия. 2022. Т. 19, № 1. С. 147–156. DOI: 10.21518/1995-1477-2022-19-1-147-156 / Morozov AM, Sergeev AN, Zhukov SV, Novikova NS, Belyak MA. Sovremennye markery vospalitel'nogo processa v hirurgicheskoy praktike [Modern markers of the inflammatory process in surgical practice]. Ambulatornaya hirurgiya. 2022;19(1):147-56. DOI: 10.21518/1995-1477-2022-19-1-147-156. Russian.

9. Пильников С.А., Войновский А.Е., Брижань Л.К., Путинцев С.П. Гнойные осложнения ампутаций нижних конечностей при минно-взрывной травме // Вестник НМХИ им. Н.И. Пирогова. 2020. Т. 1, № 15. С. 62–67. DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.15.11.012 / Pil'nikov SA, Vojnovskij AE, Brizhan' LK, Putincev SP. Gnojnye oslozhneniya amputacij nizhnih konechnostej pri minno-vzryvnoj travme [Purulent complications of amputations of the lower extremities in mine-explosive trauma]. Vestnik NMHC im. N.I. Pirogova. 2020;1(15):62-7. DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.15.11.012. Russian.

10. Шевченко А.А., Кашкаров Е.А., Жила Н.Г. Анализ лечения послеоперационного остеомиелита грудины и стерномедиастинита // Дальневосточный медицинский журнал. 2017. №1. С. 30–33 / Shevchenko AA, Kashkarov EA, Zhila NG. Analiz lecheniya posleoperacionnogo osteomielita grudiny i sternomediastinita [Analysis of the treatment of postoperative osteomyelitis of the sternum and sternomediastinitis]. Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. 2017;1:30-3. Russian.

11. Митник ЗМ, Головач Ю. Остеопороз і остеопенія, асоційовані з хронічними захворюваннями печінки. К. Моріон, 2009, 128 с. / Customs officer ZM, Golovach IU. Osteoporosis and osteopenia associated with chronic liver disease. K. Morion; 2009.

12. Menon K.V., Angulo P., Weston S., Dickson E.R., Lindor K.D. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression // J. Hepatol. 2001. Vol. 35, N3. P. 316–323 / Menon KV, Angulo P, Weston S, Dickson ER, Lindor KD. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression. J. Hepatol. 2001;35(3):316-23.

13. Newsome Ph.N., Cramb R., Davison S.M. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests // Gut. 2018. Vol. 67. P. 6–19 / Newsome PhN, Cramb R, Davison SM. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. Gut. 2018;(67):6-19.

Библиографическая ссылка:

Судницын А.С., Лунова С.Н., Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г., Ермолаева М.Ю., Бурнашов С.И., Михайлов А.Г. Биохимические показатели крови у больных с хроническим остеомиелитом, осложненным гепатитом С // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №2. С. 69–73. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-69-73. EDN ZIOYBG.

Bibliographic reference:

Sudnitsyn AS, Luneva SN, Matveeva EL, Gasanova AG, Ermolaeva MYu, Burnashov SI, Mikhailov AG. Biokhimicheskie pokazateli krovi u bol'nykh s hronicheskim osteomielitom, oslozhnennym gepatitom C [Biochemical blood parameters in patients with chronic osteomyelitis complicated by hepatitis C]. Journal of New Medical Technologies. 2023;2:69-73. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-69-73. EDN ZIOYBG. Russian.



ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАЦИОНАРНОГО ЭТАПА РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА «ОТКРЫТОМ» СЕРДЦЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

В.Н. БЕЛОВ, Ю.Е. АНТОНЕНКОВ, А.В. ЧЕРНОВ

*Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования
«Воронежский Государственный Медицинский Университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России,
ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия*

Аннотация. Оперативные вмешательства с использованием аппарата искусственного кровообращения при патологии коронарных артерий и клапанного аппарата сердца стали в последние годы широко используемым методом хирургического лечения пациентов в тех случаях, когда малоинвазивные методы не эффективны. Использование современных хирургических технологий, способов защиты миокарда и реанимационных методик позволяет проводить успешные операции у пожилых пациентов, имеющих клинически выраженную некардиальную патологию. При этом, важнейшим этапом лечения в послеоперационном периоде по мнению всех ведущих российских и зарубежных экспертов является стационарный этап реабилитации, проводимой подготовленной мультидисциплинарной командой. **Цель исследования** – изучить эффективность второго стационарного этапа реабилитации у пациентов, перенесших оперативные вмешательства на «открытом» сердце в условиях искусственного кровообращения. **Материалы и методы исследования.** Проанализированы результаты реабилитации 445 пациентов после оперативных вмешательств на «открытом» сердце, прошедших второй стационарный этап реабилитации в отделении медицинской реабилитации Бюджетного Учреждения Здравоохранения Воронежской Области Воронежская Городская Клиническая Больница №3 в 2020-2022 годах. **Результаты и их обсуждение.** 25% пациентов на момент перевода в отделение медицинской реабилитации имели низкий функциональный статус и грубое нарушение функционирования и ограничение жизнедеятельности. У 49 пациентов установлено, что в 89% случаев у больных во время стационарного лечения развились хирургические осложнения или декомпенсации некардиальной патологии, потребовавшие интенсивной терапии или перевода в профильные отделения, в 11% – имелось наличие клинически выраженной соматической патологии до проведения хирургического лечения, значительно снижающего качество жизни и реабилитационный потенциал больных. **Заключение.** Второй стационарный этап реабилитации после кардиохирургических вмешательств на «открытом» сердце у пациентов с использованием искусственного кровообращения, позволяет у 91% больных при мультидисциплинарном подходе улучшить их функциональный и психологический статус.

Ключевые слова: стационарный этап, реабилитация, кардиохирургия, шкала реабилитационной маршрутизации.

THE EFFECTIVENESS OF THE STATIONARY STAGE OF REHABILITATION AFTER CARDIOSURGICAL INTERVENTIONS ON AN "OPEN" HEART USING ARTIFICIAL BLOOD CIRCULATION

V.N. BELOV, Yu.E. ANTONENKOV, A.V. ChERNOV

*Federal State Budgetary Educational Institution Of Higher Education
"Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko" of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Studentskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russia*

Abstract. Surgical interventions with the use of artificial blood circulation apparatus in the pathology of coronary arteries and valvular heart apparatus have become in recent years a widely used method of surgical treatment of patients in cases where minimally invasive methods are not effective. The use of modern surgical technologies, methods of myocardial protection and resuscitation techniques allows for successful operations in elderly patients with clinically pronounced non-cardiac pathology. At the same time, the most important stage of treatment in the postoperative period, according to all leading Russian and foreign experts, is the stationary stage of rehabilitation carried out by a trained multidisciplinary team. **The purpose of the study.** To study the effectiveness of the second inpatient stage of rehabilitation in patients who underwent surgery on an "open" heart in conditions of artificial circulation. **Materials and methods of the study.** The results of rehabilitation of 445 patients after surgery on the "open" heart, who passed the second inpatient stage of rehabilitation in the department of medical rehabilitation of the Budgetary Healthcare Institution of the Voronezh Region Voronezh City Clinical Hospital No. 3 in 2020-2022, were analyzed. **Results and their discussion.** 25% of patients at the time of transfer to the department of medical rehabilitation had a low functional status and gross dysfunction and disability. In 49 patients, it was found that in 89% of cases, patients developed surgical complications or decompensation of non-cardiac pathology during inpatient treatment, requiring intensive therapy or transfer to specialized departments, in 11% there was a clinically pronounced somatic pathology before surgical treatment, significantly reducing the quality of life and rehabilitation potential of patients. **Conclusion.** The second inpatient stage of rehabilitation after cardiac surgery on an "open" heart in patients using artificial circulation allows 91% of patients with a multidisciplinary approach to improve their functional and psychological status.

Keywords: stationary stage, rehabilitation, cardiac surgery, rehabilitation routing scale.

Актуальность исследования: в настоящее время кардиохирургические вмешательства на «открытом» сердце с использованием искусственного кровообращения в Российской Федерации при *ишемической болезни сердца* (ИБС), патологии клапанного аппарата и сложных нарушениях ритма являются эффективным и доступным видом оказания высокотехнологичной помощи в специализированных центрах, организованных во многих регионах. Современные технологии проведения оперативных вмешательств, анестезиологического пособия, реанимационного введения, ранняя мобилизация и активизация пациентов на фоне индивидуально подобранной кардиотропной терапии позволяет выполнять успешные операции у пациентов с сердечной недостаточностью и выраженной коморбидной патологией, которым еще 5-10 лет в большинстве зарубежных и российских кардиохирургических центров было бы отказано в оперативном лечении и была бы предложена лишь медикаментозная терапия, направленная на минимизацию симптомов заболевания. В связи с этим, в послеоперационном периоде, не смотря на успешно проведенное хирургическое лечение, многие пациенты имеют выраженные нарушения функционирования, ограничения жизнедеятельности и низкий функциональный статус.

Цель исследования – изучить эффективность второго стационарного этапа реабилитации у пациентов, перенесших оперативные вмешательства на «открытом» сердце в условиях искусственного кровообращения [1,2,7].

Материалы и методы исследования. Проанализированы результаты реабилитации 445 пациентов после оперативных вмешательств на «открытом» сердце, прошедших второй стационарный этап реабилитации в *отделении медицинской реабилитации* (ОМР) бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области Воронежская городская клиническая больница (БУЗ ВО ВГКБ) №3 в 2020-2022 годы. Реабилитация в ОМР осуществлялась *мультидисциплинарной реабилитационной командой* (МДРК): кардиолог, врач-физиотерапевт, инструктор-методист лечебной физкультуры, инструктор лечебной физкультуры, медицинская сестра по массажу, медицинская сестра по физиотерапии, медицинский психолог, психотерапевт). После комплексной оценки исходного физического и психологического статуса, степени выраженности некардиальной и кардиальной патологии [3], выраженности нарушений функционирования и ограничений жизнедеятельности выполнялась разработка индивидуального плана медицинской реабилитации. Для оценки достигнутой динамики в состоянии пациента использовалась *шкала реабилитационной маршрутизации* (ШРМ) при соматических заболеваниях (2020 г.) [4].

Результаты и их обсуждение. Средний возраст

больных составил 65 ± 8 лет. Из включенных в исследование пациентов, 55% больных были мужчины, 45% – женщины. Из 445 пациентов ОМР изолированное коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения выполнено у 54% больных, хирургическая реваскуляризация в сочетании с протезированием/пластикой сердечных клапанов/пластикой, резекцией аневризмы левого желудочка – 15% пациентов, коррекция клапанного аппарата проведена 31% больных, прошедших второй стационарный этап реабилитации в ОМР [5,6]. Средний койко-день в группе составил 14,5. 25% пациентов на момент перевода в ОМР имели низкий функциональный статус и грубое нарушение функционирования и ограничение жизнедеятельности (5 баллов по ШРМ), 70% больных – выраженное нарушение функционирования и ограничение жизнедеятельности (4 балла по ШРМ) и 5% пациентов, проживающих в отдаленных населенных пунктах/на территориях, где в медицинских учреждениях нет профильных специалистов, имели легкие нарушения функционирования и ограничение жизнедеятельности (3 балла по ШРМ).

После завершения второго стационарного этапа реабилитации в ОМР у 91% (396 пациентов) произошло улучшение функционирования и жизнедеятельности во время госпитализации и лечения в ОМР (снижение минимум на 1 балл по ШРМ) и у 9% (49 больных) после прохождения стационарного этапа реабилитации уровень функционирования и ограничений жизнедеятельности по ШРМ остался на прежнем уровне или снизился. При анализе причин отсутствия эффекта стационарного этапа реабилитации у 49 пациентов установлено, что в 89% случаев у больных во время стационарного лечения в ОМР БУЗ ВО ВГКБ №3 развились хирургические осложнения или декомпенсации некардиальной патологии [8,9], потребовавшие интенсивной терапии или перевода в профильные отделения, в 11% – имелось наличие хронической клинически выраженной соматической патологии до проведения хирургического лечения, значительно снижающего качество жизни и реабилитационный потенциал больных.

Заключение (выводы): 1) 2-ой стационарный этап реабилитации после кардиохирургических вмешательств на «открытом» у пациентов с использованием искусственного кровообращения, позволяет у 91% больных при мультидисциплинарном подходе улучшить их функциональный и психологический статус;

2) развитие хирургических осложнений или декомпенсации некардиальной патологии, а наличие хронической клинически выраженной соматической патологии до проведения оперативного лечения, приводят в большинстве случаев не смотря на проведение стационарного этапа реабилитации к сохранению или усилению имеющихся нарушений функционирования и ограничений жизнедеятельности по ШРМ.

Литература / References

1. Акчурин Р.С., Саличкин Д.В., Емельянов А.В. Коронарное шунтирование при диффузных и дистальных поражениях коронарных артерий // Кардиологический вестник. 2015. Т. 10, №4. С. 50–55 / Akchurin RS, Salichkin DV, Emel'yanov AV. Koronarnoe shuntirovanie pri diffuznykh i distal'nykh porazheniyakh koronarnykh arteriy [Coronary artery bypass grafting for diffuse and distal lesions of the coronary arteries]. Kardiologicheskii vestnik. 2015;10(4):50–5. Russian.
2. Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Васильев В.П. Современные тенденции в коронарной хирургии // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017. Т. 21, №35. С. 34–44 / Akchurin RS, Shiryayev AA, Vasil'ev VP. Sovremennye tendentsii v koronarnoy khirurgii [Current trends in coronary surgery]. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya. 2017;21(35):34–44. Russian.
3. Бокерия Л.А. Современные тенденции развития сердечно-сосудистой хирургии (20 лет спустя) // Анналы хирургии. 2016. № 21. С. 10–18 / Bokeriya LA. Sovremennye tendentsii razvitiya serdechno-sosudistoy khirurgii (20 let spustya) [Current trends in the development of cardiovascular surgery (20 years later)]. Annaly khirurgii. 2016;21:10–8. Russian.
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 788н "Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых" / Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated July 31, 2020 No. 788n "On approval of the Procedure for organizing medical rehabilitation of adults". Russian.
5. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018 // Российский кардиологический журнал. 2019. № 8. С. 151–226 / Rekomendatsii ESC/EACTS po revaskulyarizatsii miokarda 2018 [ESC/EACTS Guidelines for Myocardial Revascularization 2018]. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal. 2019;8:151–226. Russian.

6. Шевченко Ю.Л., Попов Л.В., Батрашов В.А. Трудности выбора объема реваскуляризации при лечении ишемической болезни сердца у пациента с высоким риском // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2015. №4. С. 134–136 / Shevchenko YuL, Popov LV, Batrashov VA. Trudnosti vybora ob'ema revaskulyarizatsii pri lechenii ishemicheskoy bolezni serdtsa u patsienta s vysokim riskom [Difficulties in choosing the volume of revascularization in the treatment of coronary heart disease in a high risk patient]. Vestnik natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova. 2015;4:134–6. Russian.

7. Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., De Bonis M., Hamm C., Holm P.J. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease // Eur Heart J. 2017. Vol. 38. P. 2739–2791 / Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017;38:2739–91.

8. Maron D.J., Hochman J.S. ISCHEMIA Trial Research Group. International study of comparative health effectiveness with medical and invasive approaches (ISCHEMIA) trial: rationale and design // Am Heart J. 2018. Vol. 201. P. 124–135 / Maron DJ, Hochman JS. ISCHEMIA Trial Research Group. International study of comparative health effectiveness with medical and invasive approaches (ISCHEMIA) trial: rationale and design. Am Heart J. 2018;201:124–35.

9. Writing Committee Members, Lawton J.S., Tamis-Holland J.E. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines // J Am Coll Cardiol. 2021 / Writing Committee Members, Lawton JS, Tamis-Holland JE. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2021.

Библиографическая ссылка:

Белов В. Н., Антоненков Ю.Е., Чернов А.В. Эффективность стационарного этапа реабилитации после кардиохирургических вмешательств на «открытом» сердце с использованием искусственного кровообращения // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №2. С. 74–76. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-74-76. EDN LQWPUB.

Bibliographic reference:

Belov VN, Antonenkov YuE, Chernov AV. Effektivnost' statsionarnogo etapa reabilitatsii posle kardiokhirurgicheskikh vmeshatel'stvakh na «otkrytom» serdtse s ispol'zovaniem iskusstvennogo krovoobrashcheniya [The effectiveness of the stationary stage of rehabilitation after cardiosurgical interventions on an "open" heart using artificial blood circulation]. Journal of New Medical Technologies. 2023;2:74–76. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-74-76. EDN LQWPUB. Russian.

УДК: 615.214.31 DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-77-80 EDN ULQYMF

**АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ И АНТИИШЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
НОВОГО ФУМАРОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ДИЭТИЛЭТАНОЛАМИНА
(экспериментальное исследование)**

В.Ц. БОЛОТОВА, И.А. ТИТОВИЧ, Е.Б. ШУСТОВ

*Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, г. Санкт-Петербург, 197022, Россия*

Аннотация. Актуальность. Цереброваскулярные заболевания являются одной из основных проблем современной неврологии. Они относятся к числу основных причин смертности и стойкой утраты двигательной и когнитивной функций. Поиск новых безопасных препаратов для профилактики и лечения данных заболеваний является актуальным. **Цель исследования** – изучение влияния янтарной соли фумарового эфира диэтилэтанолamina на продолжительность жизни и выживаемость лабораторных животных в условиях гипоксии и тотальной ишемии. **Материалы и методы исследования.** Исследования выполнены с использованием общепринятых моделей гипоксии и ишемии: острой гемической и гистотоксической гипоксии и тотальной ишемии головного мозга. **Результаты и их обсуждение.** Антигипоксический эффект соли фумарового эфира диэтилэтанолamina (доза 75 мг/кг) на модели гемической и гистотоксической гипоксии увеличивал продолжительность жизни мышей в 1,66 раза ($p=0,0012$) и 1,16 раза ($p=0,031$) соответственно, а выживаемость – 75% и 38% соответственно по сравнению с группой контрольных животных. Проведена интегральная оценка антигипоксической активности. Установлено, что новое соединение соли фумарового эфира диэтилэтанолamina в дозе 75 мг/кг оказывает выраженное антигипоксическое действие, превосходящее Цитофлавин в дозе 600 мг/кг. На модели глобальной ишемии головного мозга соли фумарового эфира диэтилэтанолamina в изучаемой дозе снижали летальность животных, обеспечивая их 66,7% выживаемость. Препарат сравнения Цитофлавин не оказывал влияния на выживание животных на модели тотальной ишемии мозга. **Заключение.** На моделях острой гипоксии янтарная соль фумарового эфира диэтилэтанолamina повышает выживаемость мышей на 75% (доза 75 мг/кг), а в условиях гистотоксической гипоксии данный показатель и 38% (доза 75 мг/кг). Янтарная соль фумарового эфира диэтилэтанолamina (75 мг/кг) в условиях тотальной ишемии мозга снижала летальность животных на 41,7% по сравнению с животными контрольной группы.

Ключевые слова: нейропротекторные средства, гемическая гипоксия, гистотоксическая гипоксия, янтарная соль фумарового эфира диэтилэтанолamina, цитофлавин.

**ANTIHYPOXIC AND ANTI-ISCHEMIC ACTIVITY OF A NEW FUMAR DERIVATIVE OF DIETHYLETHANOLAMINE
(experimental study)**

V.TS. BOLOTOVA, I.A. TITOVICH, E.B. SHUSTOV

St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy, Professor Popov str., 14, lit. A, St. Petersburg, 197022, Russia

Abstract. Relevance. Cerebrovascular diseases are one of the main problems of modern neurology. They are among the leading causes of death and permanent loss of motor and cognitive functions. The search for new safe drugs for the prevention and treatment of these diseases is relevant. **The purpose of the research** was to study the effect of diethylethanolamine fumaric ester succinic salt on the life duration and survival of laboratory animals under conditions of hypoxia and total ischemia. **Materials and methods.** The studies were performed using generally accepted models of hypoxia and ischemia: acute hemic and histotoxic hypoxia and total cerebral ischemia. **Results and its discussion.** The antihypoxic effect of the fumaric derivative of diethylethanolamine (dose 75 mg/kg) on the model of hemic and histotoxic hypoxia increased the lifespan of mice by 1.66 times ($p=0.0012$) and 1.16 times ($p=0.031$), respectively, and the survival rate was 75 % and 38%, respectively, compared with the group of control animals. An integral assessment of antihypoxic activity was carried out. It was found that the new compound at a dose of 75 mg/kg has a pronounced antihypoxic effect, which is superior to Cytoflavin at a dose of 600 mg/kg. In the model of global cerebral ischemia, the fumaric derivative of diethylethanolamine at the studied dose reduced the lethality of animals, providing them with a 66.7% survival rate. The reference drug Cytoflavin had no effect on the survival of animals in the model of total cerebral ischemia. **Conclusions.** On models of acute hypoxia, the succinic salt of diethylethanolamine fumar ether increases the survival rate of mice by 75% (dose 75 mg/kg), and under conditions of histotoxic hypoxia this indicator is 38% (dose 75 mg/kg). The succinic salt of diethylethanolamine fumar ether (75 mg/kg) under conditions of total cerebral ischemia reduced the lethality of animals by 41.7% compared to animals in the control group.

Keywords: neuroprotective agents, hemic hypoxia, histotoxic hypoxia, succinic salt of diethylethanolamine fumar ether, cytoflavin.

Актуальность. Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются одной из основных проблем современной неврологии, относятся к числу основных причин смертности и стойкой утраты двигательной и когнитивной функций. По данным Национального регистра инсульта 32% пациентов, перенесших ин-

сульт, нуждаются в посторонней помощи, 22% не могут самостоятельно ходить. Лишь 7-8% выживших пациентов могут вернуться к прежней работе [1].

В комплексном лечении ЦВЗ применяют нейропротекторные препараты [4]. Несмотря на то, что к настоящему времени группа нейропротекторных

фармакологических средств представлена в клинической практике достаточно широко, эффективность их применения у пациентов с когнитивными нарушениями остается низкой, что и определяет актуальность исследований по поиску новых, более эффективных в отношении когнитивных функций, представителей фармакологического класса ноотропных средств. Особый интерес представляют вещества, являющиеся естественными компонентами тканей мозга человека, фумаровая и янтарная кислоты и диметилэтаноламин [2].

Янтарная кислота и её соль сукцинат играют важную роль в процессах развития гипоксии и адаптации к ней за счет их окисления при участии митохондриальной электронтранспортной цепи комплекса II [8], активации сукцинатных рецепторов *SUCNR1* [9] и стабилизации транскрипционного фактора, индуцированного гипоксией (*HIF*) [6].

Фумаровая кислота в условиях выраженной гипоксии в *NADH*-фумаратредуктазной реакции восстанавливается в сукцинат, что препятствует развитию митохондриальной дисфункции и снижает негативное влияние на митохондрии, клеточную и ядерную мембраны, рибосомальный аппарат и лизосомы нейронов [5].

Диметилэтаноламин (ДМАЭ) и его производное диэтилэтаноламин, являясь преимущественно прекурсором ацетилхолина, выражено стимулирует умственную и физическую работоспособности в условиях её естественного снижения [6], устраняет неврологические нарушения, вызванные органическими поражениями головного мозга или черепно-мозговыми травмами [5].

На кафедре органической химии СПбХФУ были синтезированы различные производные фумарового эфира диэтилэтанолamina. После завершения скринингового исследования основным объектом экспериментального изучения была выбрана янтарная соль фумарового эфира диэтилэтанолamina (бис[2-(2Е)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-*N,N*-диэтилэтанаминия] бутандиоат (2:1), рабочий шифр соединения ФДЭС) [7].

Янтарная соль фумарового эфира диэтилэтанолamina хорошо растворима в воде, растворима в этиловом спирте, но не растворима в диэтиловом эфире, бензоле и хлороформе. Установлено, что температура плавления исследуемой соли составляет 97,0°C - 100°C, молекулярная масса её 980,1-1020,1 мг/г, *pH* водного раствора 3,0-4,0 [7].

Цель исследования – изучение влияния янтарной соли фумарового эфира диэтилэтанолamina на продолжительность жизни и выживаемость лабораторных животных в условиях гипоксии и тотальной ишемии.

Материалы и методы исследования. Исследования антигипоксической активности выполнены на 120 белых беспородных мышцах самцах массой 18-

22 г, а оценка антиишемической активности – на 40 белых беспородных крысах самцах весом 200-250 г на модели «глобальной ишемии мозга» в соответствии с «Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» (решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. №81), согласно утвержденному письменному протоколу. Животные были получены из ФГУП ПЛЖ «Рапполово» (Ленинградская область), прошли необходимый карантин и содержались в стандартных условиях сертифицированного вивария на обычном пищевом рационе, со свободным доступом к воде и корму.

Объект исследования – янтарная соль фумарового эфира диэтилэтанолamina (ФДЭС), препарат сравнения – Цитофлавин (ООО «НТФФ Полисан», Россия), содержащий янтарную кислоту, рибофлавин, рибоксин и никотинамид.

Антигипоксическую активность изучали на модели острой гемической и острой гистотоксической гипоксии [3]. ФДЭС использовали в дозах от 10 мг/кг до 75 мг/кг, а препарат сравнения Цитофлавин в дозах 75 мг/кг и 600 мг/кг по янтарной кислоте. Препараты вводили однократно внутривенно за 1 час до начала эксперимента. Оценивали продолжительность жизни мышей и их выживаемость, коэффициент антигипоксической активности (КА) по формуле: $KA = X_{np} / X_k$, где КА – коэффициент антигипоксической активности, X_{np} – значение анализируемого показателя устойчивости при приеме препарата, X_k – в контрольной группе и усредненную интегральную антигипоксическую активность (УИА) по формуле: $УИА = (a^2 + b^2) / 2$, где *a* и *b* – антигипоксическая активность (в относительных единицах) в тестах «гемическая гипоксия» «гистотоксическая гипоксия» соответственно [3].

Глобальную ишемию проводили на модели двусторонней перевязки левой и правой общих сонных артерий. Крыс наркотизировали хлоралгидратом (350 мг/кг, *Sigma*, США). Посредством хирургического доступа выделяли общие сонные артерии, подводили под них полипропиленовые лигатуры и перевязывали. У ложнооперированных животных, выполняли те же манипуляции, кроме перевязки общих сонных артерий. ФДЭС (доза 75 мг/кг) и цитофлавин (дозы 170 мг/кг) вводили внутривенно за 30 мин до начала глобальной ишемии и далее 1 раз в день, длительность курса составляла 21 день.

Статистическую обработку результатов исследований осуществляли методом однофакторного (тест ANOVA) дисперсионного анализа в пакете статистического анализа данных табличного процессора *Excel for Windows*. Числовые данные, приводимые в таблице, представлены в виде: среднее арифметическое (*M*) ± стандартная ошибка среднего (*m*). Уровень достоверности вероятности был задан равным 95%.

Результаты и их обсуждение. Антигипоксический эффект ФДЭС на модели гемической гипоксии

носит дозозависимый характер, начиная проявляться в дозе 25 мг/кг и достигает максимума в дозе 75 мг/кг (табл. 1). Продолжительность жизни мышей увеличилась в 1,21 раза (доза 50 мг/кг, $p=0,023$) и в 1,66 раза (доза 75 мг/кг, $p=0,0012$) соответственно, а выживаемость – на 38% (доза 50 мг/кг) и 75% (доза 75 мг/кг) соответственно по сравнению с группой контрольных животных. По своей антигипоксической активности ФДЭС статистически значимо превосходил препарат сравнения Цитофлавин в обеих дозах.

На модели острой гистотоксической гипоксии было выявлено, что ФДЭС в дозах 50 мг/кг и 75 мг/кг способствовал увеличению продолжительности жизни в 1,21 раза ($p=0,027$) и 1,16 раза ($p=0,031$) соответственно, выживаемость мышей на 50 и 38% соответственно по сравнению с группой контрольных животных (табл. 1). Цитофлавин (доза 600 мг/кг) статистически значимо увеличивала продолжительность жизни в 1,41 раза ($p=0,015$), а выживаемость животных составила 60%.

Таблица 1

Влияние ФДЭС на переносимость мышами острой гипоксии

Группа животных, доза	Гемическая гипоксия		Гистотоксическая гипоксия	
	Продолжительность жизни, $M \pm m$, мин	Выживаемость, %	Продолжительность жизни, $M \pm m$, мин	Выживаемость, %
Контроль (n=8)	16,5±1,9	0	14,7±1,6	0
Цитофлавин, 75 мг/кг (n=8)	17,5±1,2	20	10,4±1,0	0
Цитофлавин, 600 мг/кг (n=8)	15,6±4,2	10	20,7±6,4 *	60
ФДЭС, 10 мг/кг (n=8)	15,1±1,7	25	14,6±1,2	10
ФДЭС, 25 мг/кг (n=8)	16,9±2,2	25	14,1±2,1	25
ФДЭС, 50 мг/кг (n=8)	20,0±3,0 *	38	17,8±1,9 *	50
ФДЭС, 75 мг/кг (n=8)	27,3±3,3 **	75	17,0±3,1 *	38

Примечание: * – статистически значимое отличие от контрольной группы ($p<0,05$), ** – статистически значимое отличие от контрольной группы ($p<0,005$)

Далее определяли усредненную интегральную активность (УИА). Интегральная оценка антигипоксической активности в двух моделях острой (критической) гипоксии – гемической и гистотоксической, показывает, что новое соединение ФДЭС в дозе 75 мг/кг (УИА=1,41) оказывает выраженное антигипоксическое действие, превосходящее Цитофлавин в дозе 600 мг/кг (УИА=1,17) (табл. 2). Поэтому доза 75 мг/кг

исследуемой субстанции была нами выбрана для проведения следующего вида исследования.

Таблица 2

Оценка антигипоксической активности ФДЭС и цитофлавина

Соединение	Коэффициент антигипоксической активности, отн.ед.		Усредненная Интегральная антигипоксическая активность, отн. ед.
	Острая гемическая гипоксия	Острая гистотоксическая гипоксия	
ФДЭС 10 мг/кг	0,92	1,0	0,96
ФДЭС 25 мг/кг	1,02	0,96	0,98
ФДЭС 50 мг/кг	1,21	1,23	1,22
ФДЭС 75 мг/кг	1,65	1,16	1,41
Цитофлавин 75 мг/кг	1,06	0,71	0,89
Цитофлавин 600 мг/кг	0,95	1,41	1,17

Примечание: антигипоксическая активность плацебо (контрольная группа) равна 1,0.

На модели глобальной ишемии головного мозга установлено, что перманентная перевязка общих сонных артерий вызывает гибель животных, наиболее выраженную в первые сутки после операции и продолжающуюся до 72 часов. К 7 суткам в живых осталось 33,3%, а к 21-м суткам – 25% контрольных крыс (табл. 3).

Таблица 3

Влияние исследуемых препаратов на выживаемость крыс после двусторонней необратимой перевязки обеих общих сонных артерий

Группа	Выживаемость, %				
	1 сутки	3 сутки	7 сутки	14 сутки	21 сутки
Ложнооперированные (n=8)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Не леченные (контроль) (n=8)	50,0	41,7	33,3	25,0	25,0
ФДЭС 75 мг/кг (n=8)	66,7	66,7	66,7	66,7	66,7
Цитофлавин 170 мг/кг (n=8)	50,0	41,7	25,0	25,0	25,0

Выживаемость крыс в послеоперационном периоде возрастала при введении. Количество выживших животных в первые сутки после операции и до конца эксперимента было неизменным и составляло 66,7%. Препарат сравнения Цитофлавин не оказывал влияния на выживание животных на модели тотальной ишемии мозга.

Таким образом, новая молекула, представляющая собой янтарнокислую соль фумарового эфира диэтилэтанолamina, оказывает выраженное антигипоксическое противоишемическое действие на моделях

острой гемической и гистотоксической гипоксии, а также в условиях тотальной ишемии мозга, способствуя увеличению выживаемости лабораторных животных. Наиболее эффективной является доза 75 мг/кг.

Заключение. На моделях острой гемической гипоксии ФДЭС повышает выживаемость мышей на 75% (доза 75 мг/кг), а в условиях гистотоксической гипоксии данный показатель и 38% (доза 75 мг/кг).

ФДЭС (75 мг/кг) в условиях тотальной ишемии мозга снижал летальность животных на 41,7% по сравнению с животными контрольной группы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтных интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература / References

1. Здравоохранение в России. 2021: Стат.сб./Росстат. М., 2021. 171 с. / Zdravookhraneniye v Rossii. 2021: Stat.sb./Rosstat [Healthcare in Russia. 2021: Stat.sb./Rosstat]. Moscow; 2021. Russian.
2. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Каланадзе Г.Д., Ревякин А.О., Семенов Х.Х., Болотова В.Ц., Дуля М.С. Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств. Методические рекомендации. ФМБА России. Москва, 2017. 98 с. / Karkishchenko NN, Karkishchenko VN, Shustov EB, Kapanadze GD, Revyakin AO, Semenov KhKh, Bolotova VTs, Dulya MS. Biomeditsinskoe (doklinicheskoe) izuchenie antigipoksicheskoy aktivnosti lekarstvennykh sredstv. Metodicheskie rekomendatsii [Biomedical (preclinical) study of the antihypoxic activity of drugs. Methodological recommendations]. FMBA Rossii. Moscow; 2017. Russian.
3. Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Котенко К.В., Оковитый С.В. Очерки спортивной фармакологии. Том 2. Векторы фармакопротекции. М.-СПб.: Айсинг, 2014. 448 с. / Karkishchenko NN, Uiba VV, Karkishchenko VN, Shustov EB, Kotenko KV, Okovityi SV. Ocherki sportivnoy farmakologii. Tom 2. Vektory farmakoproteksii [Essays on sports pharmacology. Volume 2. Vectors of pharmacoprotection]. Moscow-SPb.: Aising; 2014. Russian.

4. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Всероссийское общество неврологов. Москва, 2021. 215 с. / Klinicheskie rekomendatsii. Ishemicheskiy insult i tranzitornaya ishemicheskaya ataka u vzroslykh. /Vserossiyskoe obshchestvo nevrologov [Clinical guidelines. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. All-Russian Society of Neurologists]. Moscow; 2021. Russian.

5. Маевский Е.И., Гришина Е.В. Биохимические основы механизма действия фумарат-содержащих препаратов // Medline.ru. 2017. Vol. 18, N2. P. 50–80 / Maevskiy EI, Grishina EV. Biokhimicheskie osnovy mekhanizma deystviya fumarat-soderzhashchikh preparatov [Biochemical bases of the mechanism of action of fumarate-containing drugs]. Medline.ru. 2017;18(2):50–80. Russian.

6. Приходько В.А., Селизарова Н.О., Оковитый С.В. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть II. // Архив патологии. 2021. Vol. 83, N3. P. 62–69 / Prikhod'ko VA, Selizarova NO, Okovityi SV. Molekulyarnye mekhanizmy razvitiya gipoksii i adaptatsii k nej. Chast' II. Arkhiv patologii [Molecular mechanisms of hypoxia development and adaptation to it. Part II: Pathology Archive]. 2021;83(3):62–9. Russian.

7. Юсковец В.Н., Наркевич И.А., Чернов Н.М., Оковитый С.В., Шустов Е.Б., Яковлев И.П. Патент № 0002600315 С1. 2016. C07C 229/30 (2006.01) C07C 227/18 (2006.01). Бис[2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилтанаминия] бутандиоат и способ его получения; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России. - № 2015118788/04; заявл. 19.05.2015, опубл. 20.10.2016. / Yuskovets VN, Narkevich IA, Chernov NM, Okovityi SV, Shustov EB, Yakovlev IP. Patent № 0002600315 S1. 2016. C07C 229/30 (2006.01) C07C 227/18 (2006.01). Bis[2-[(2E)-4-gidroksi-4-oksobut-2-enoiloksi]-N,N-dietiletanaminia] butandioat i sposob ego polucheniya.; zayavitel' i patentoobladatel' FGBOU VO SPbXFU Minzdrava Rossii. 2015118788/04; zayavl. 19.05.2015, opubl. 20.10.2016. Russian.

8. Grimalizzi F, Arranz L. Multiple faces of succinate beyond metabolism in blood // Haematologica. 2018. Vol. 103, N10. P. 1586–1592 / Grimalizzi F, Arranz L. Multiple faces of succinate beyond metabolism in blood. Haematologica. 2018;103(10):1586–92.

9. Okovityi S.V., Rad'ko S.V., Shustov E.B. Succinate receptors (SUCNR1) as a potential target for pharmacotherapy // Pharm Chem J. 2015. Vol. 49. P. 573–577 / Okovityi SV, Rad'ko SV, Shustov EB. Succinate receptors (SUCNR1) as a potential target for pharmacotherapy. Pharm Chem J. 2015;49:573–77.

Библиографическая ссылка:

Болотова В.Ц., Титович И.А., Шустов Е.Б. Антигипоксическая и антиишемическая активность нового фумарового производного диэтилэтаноламина (экспериментальное исследование) // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №2. С. 77–80. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-77-80. EDN ULQYMF.

Bibliographic reference:

Bolotova VTS, Titovich IA, Shustov EB. Antigipoksicheskaya i antiishemicheskaya aktivnost' novogo fumarovogo proizvodnogo di-etiletanolamina (eksperimental'noe issledovanie) [Antihypoxic and anti-ischemic activity of a new fumar derivative of diethylethanamine (experimental study)]. Journal of New Medical Technologies. 2023;2:77–80. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-77-80. EDN ULQYMF. Russian.



СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ПРИ ИХ ВЕДЕНИИ В САНАТОРИИ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

Н.А. МОКИНА*, О.Г. САФОНИЧЕВА**, В.Н. ИВАНОВА***, Е.Д. МОКИН****

*ГБУЗ «Самарский областной детский санаторий «Юность», 5-й кв-л пос. Южный, д. 30, г. Самара, 443048, Россия

**ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

***ГБУЗ СО «ТГКБ №5», бул. Здоровья, д. 25, г. Тольятти, 445039, Россия

****НОУ ВО Медицинский университет «Реавиз», ул. Чапаевская, д. 227, г. Самара, 443001, Россия

Аннотация. Статья посвящена анализу влияния новой коронавирусной инфекции на эффективность лечения бронхиальной астмы у детей и контроля ее симптомов в постковидный период в условиях санатория. **Цель исследования.** Провести анализ особенностей контроля и ведения бронхиальной астмы у детей в постковидном периоде с учетом оценки качества жизни в условиях санатория. **Материалы и методы исследования.** Обследовано 116 детей, которые были разделены на две равнозначные по полу и возрасту группы. В основную группу вошли 56 детей со среднетяжелой БА, перенесшие новую коронавирусную инфекцию в последние полгода. В контрольную группу вошли 60 детей со среднетяжелой бронхиальной астмой, не болевших новой коронавирусной инфекцией в ближайшие полгода. Все дети находились на щадяще-тренирующем режиме в условиях санатория и помимо базисной терапии бронхиальной астмы получали стандартный набор санаторных процедур. Для сравнительного анализа контроля бронхиальной астмы в группах были использованы: астма-тест, концентрация оксида азота в выдыхаемом воздухе, объем форсированного выдоха за 1 секунду, недельная вариабельность пиковой скорости выдоха и интегральный показатель качества жизни по вопроснику *PAQLQ*, для оценки качества жизни при бронхиальной астме у детей. **Результаты и их обсуждение.** Анализ особенностей контроля и ведения бронхиальной астмы по результатам комплексных клинико-инструментальных показателей выявил существенную положительную динамику на фоне применения санаторных процедур (в первую очередь немедикаментозной терапии), у детей как основной группы (перенесших новую коронавирусную инфекцию в полугодовом анамнезе), так и контрольной группы. **Заключение.** Таким образом, перенесенная новая коронавирусная инфекция не оказывала существенного влияния на эффективность лечения бронхиальной астмы и контроля над ее симптомами в условиях санатория.

Ключевые слова: бронхиальная астма, детская популяция, риск COVID-19, пост-ковидный синдром, лечение в санатории.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE FEATURES OF BRONCHIAL ASTHMA CONTROL IN CHILDREN DURING THEIR MANAGEMENT IN A SANATORIUM IN THE POSTCOVID PERIOD

N.A. MOKINA*, O.G. SAFONICHEVA**, V.N. IVANOVA***, E.D. MOKIN****

*State Medical Institution "Samara regional children's sanatorium "Yunost",

5th sq-l village. Yuzhny, 30, Samara, 443048, Russia

**I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya str., 8, p. 2, Moscow, 119991, Russia

***GBUZ SO "TGKB No. 5", bul. Health, 25, Togliatti, 445039, Russia

****KNOW-how Medical University "Reaviz", Chapaevskaya str., 227, Samara, 443001, Russia

Abstract. The article is devoted to the analysis of the impact of a new coronavirus infection on the effectiveness of the treatment of bronchial asthma in children and the control of its symptoms in the post-COVID period in a sanatorium. **The aim of the study** is the analysis of the features of the asthma control and management in children in the post-COVID period in a sanatorium. **Material and methods.** The study involved 116 children suffered from moderate bronchial asthma. The children were divided into two equal in sex and age groups. The main group included 56 children who had a history of a new coronavirus infection in the past six months. The control group included 60 children who did not have a new coronavirus infection in the past six months. All children were on a sparing sanatorium regimen and, in addition to basic therapy for bronchial asthma, they received a standard set of sanatorium procedures. For a comparative analysis of the bronchial asthma control in the groups, the following tests were used: asthma-test, nitric oxide concentration in exhaled air, forced expiratory volume in 1 second, weekly variability of peak expiratory flow rate and an integral indicator of quality of life according to the *PAQLQ* questionnaire, for quality of life assessment in bronchial asthma in children. **Results.** An analysis of the features of the bronchial asthma control and management, based on the results of complex clinical and instrumental indicators, revealed a significant positive trend against the background of the use of sanatorium procedures (primarily non-drug therapy), in children of both - the main group (who had a new coronavirus infection in a six-month history) and the control group. **Conclusion.** Thus, the transferred new coronavirus infection did not have a significant impact on the effectiveness of the treatment of bronchial asthma and control of its symptoms in a sanatorium.

Keywords: bronchial asthma, children's population, risk of COVID-19, post-covid syndrome, treatment in a sanatorium.

Актуальность. Пандемия новой коронавирусной инфекции закономерно привлекла внимание

ученых и практиков здравоохранения как в плане лечения заболевания, так и его последствий. В начале

пандемии перед исследователями встал вопрос: является ли *бронхиальная астма* (БА) фактором повышенного риска новой *коронавирусной инфекции* (COVID-19) у детей, а также влияет ли БА на тяжесть течения COVID-19 в детской популяции? В GINA-2022, указывается, что, вопреки ожиданиям, пациенты с БА не вошли в группу повышенного риска подверженности COVID-19, но тяжесть течения новой коронавирусной инфекции была тем выше, чем под меньшим контролем находилась БА. Не найдено и подтверждений тому, что детская астма (или педиатрические респираторные заболевания) являются факторами повышенного риска заражения SARS-CoV-2, или тяжести COVID-19, что указывает на необходимость их дальнейших исследований в педиатрической группе пациентов [3,6,11].

К 2021 году паттерн заболеваемости COVID-19 в мире изменился, охватив и детскую популяцию. При этом показано, что дети с сопутствующими заболеваниями (такими как ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания легких, судорожные расстройства, иммунодефициты), имели более высокую распространенность тяжелой формы COVID-19. Хотя, с началом пандемии COVID-19 многие эксперты ожидали, что заболеваемость у пациентов с БА резко возрастет, но пока нет доказательств четкой связи между БА и худшими исходами при COVID-19. Напротив, в ряде исследований отмечено отсутствие явного увеличения заболеваемости новой коронавирусной инфекцией у детей с БА, при этом показано, что в сравнении с тем же периодом до пандемии COVID-19, уровень контроля над БА, значительно улучшился. Считается, что меры, предпринятые в период самоизоляции, также способствовали определенному превентивному эффекту у детей с БА [4,5,7,9,10,12,13]. При этом остаются неясными особенности влияния перенесенной новой коронавирусной инфекции на контроль БА в пост-ковидном периоде, а также, как именно влияет восстановительное лечение в санатории на контроль БА у детей, что и послужило поводом для проведения настоящего исследования.

Цель исследования – провести анализ особенностей контроля и ведения БА у детей в постковидном периоде с учетом оценки качества жизни в условиях санатория.

Материалы и методы исследования. Проведено обследование 116 детей, которые были разделены на две равнозначные по полу и возрасту группы. В основную группу вошли 56 детей со среднетяжелой БА, которые переболели COVID-19 в последние полгода с положительным ПЦР-тестом на COVID-19. В контрольную группу (в группу сравнения) вошли 60 детей со среднетяжелой БА, не болевших COVID-19 в полугодичном предшествующем анамнезе. Все дети находились на щадяще-тренирующем режиме в усло-

виях санатория и получали базисную терапию по ингаляционному кортикостероиду в средней дозе 250 мкг в сутки в течение трех недель. Помимо базисной терапии, дети получали набор санаторных процедур – немедикаментозную терапию: кислородный коктейль, витаминотерапию, ванны солодковые, ультразвук и светотерапию, ДМВ на область грудной клетки, массаж ручной, ЛФК, ингаляции с увлажненным кислородом, спелеотерапию [2]. Для сравнительного анализа контроля БА в группах был использован: *астма-тест* (АСТ), концентрация *оксида азота в выдыхаемом воздухе* (FeNOex), *объем форсированного выдоха за 1 сек.* (ОФВ1), недельная *вариабельность пиковой скорости выдоха* (ПСВ) и интегральный показатель *качества жизни* (КЖ) по вопроснику *PAQLQ* для оценки КЖ при бронхиальной астме у детей (ИПКЖ) [1,8].

Результаты и их обсуждение. По результатам АСТ, отмечена положительная динамика в обеих группах на фоне лечения в санатории, хотя и не было выявлено достоверных различий между отдельными группами детей с БА, перенесших и не перенесших новую коронавирусную инфекцию в полугодичном анамнезе (табл. 1).

Таблица 1

Сравнение групп по результатам астма-теста (АСТ) исходно и при выписке*

Группы	Показатели	
	АСТ исх.	АСТ вып.
Без COVID-19 в полугодичном анамнезе, n=60	19,30±0,90	24,40±0,30
Пост-COVID-19 в полугодичном анамнезе, n=56	18,740±0,40	23,70±0,50

Примечание: * – $p < 0,05$

Анализ по концентрации *монооксида азота в выдыхаемом воздухе* (FeNOex) также показал положительную динамику в обеих группах на фоне лечения в санатории (табл. 2).

Таблица 2

Сравнение групп по FeNOex исходно и при выписке*

Группы	Показатели	
	FeNOex исх.	FeNOex вып.
Без COVID-19 в полугодичном анамнезе, n=60	8,4±0,20	6,2±0,30
Пост- COVID-19 в полугодичном анамнезе, n=56	9,0±0,2	4,0±0,1

Примечание: * – $p < 0,05$

При положительной динамике на фоне лечения в санатории достоверных различий при сравнении основной и контрольной групп по объему *форсированного выдоха за первую секунду* (ОФВ1) не выявлено (табл. 3).

Таблица 3

Сравнение групп по ОФВ1 исходно и при выписке*

Группы	Показатели	
Без COVID-19 в полугодичном анамнезе, n=60	ОФВ1 исх.	ОФВ1 вып.
	98,5±9,84	104,10±7,40
Пост- COVID-19 в полугодичном анамнезе, n=56	ОФВ1 исх.	ОФВ1 вып.
	95,14±6,45	98,93±4,50

Примечание: * – $p < 0,05$

При сравнении основной и контрольной групп по недельной вариабельности пиковой скорости выдоха (ПСВ) выявлена положительная динамика на фоне санаторного лечения, без достоверности различий, между группами (табл. 4).

Таблица 4

Сравнение групп по вариабельности ПСВ исходно и при выписке*

Группы	Показатели	
Без COVID-19 в полугодичном анамнезе, n=60	ПСВ вар. исх.	ПСВ вар. вып.
	17,64±5,07	5,43±2,73
Пост- COVID-19 в полугодичном анамнезе, n=56	ПСВ вар. исх.	ПСВ вар. вып.
	19,64±2,04	5,53±2,13

Примечание: * – $p < 0,05$

При сравнении основной и контрольной групп по вариабельности интегрального показателя качества жизни (ИПКЖ) выявлена положительная динамика на фоне лечения в санатории (табл. 5).

Таблица 5

Сравнение групп по вариабельности ИПКЖ исходно и перед выпиской*

Группы	Показатели	
Без COVID-19 в полугодичном анамнезе, n=60	ИПКЖ, исх.	ИПКЖ вып.
	102,0 ± 0,9	139,1 ± 6,1
Пост- COVID-19 в полугодичном анамнезе, n=56	ИПКЖ, исх.	ИПКЖ вып.
	100,12 ± 0,91	138,34 ± 5,32

Примечание: * – $p < 0,05$

Заключение. Анализ особенностей контроля и ведения БА по результатам комплексных клинико-инструментальных показателей выявил существенную положительную динамику на фоне применения санаторных процедур (в первую очередь немедикаментозной терапии), у детей как основной группы (перенесших COVID-19 в полугодичном анамнезе), так и контрольной группы. Таким образом, перенесенная новая коронавирусная инфекция не оказывала существенного влияния на эффективность лечения бронхиальной астмы и контроля над её симптомами в условиях санатория.

Литература / References

- Мокина Н.А., Ковшова О.С., Васильцова Е.В., Мокин Е.Д., Горьяинов Ю.А., Иванова В.Н. Дифференцированная оценка качества жизни у детей с бронхиальной астмой, при лечении в детском пульмонологическом санатории // Здоровье и образование в XXI веке. 2019. №2. С. 29–32 / Mokina NA, Kovshova OS, Vasil'tsova EV, Mokin ED, Goryainov YuA, Ivanova VN. Differentirovannaya otsenka kachestva zhizni u detey s bronkhial'noy astmoy, pri lechenii v detskom pul'monologicheskoy sanatorii [Differentiated assessment of the quality of life in children with bronchial asthma during treatment in a children's pulmonary sanatorium]. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2019;2:29-32. Russian.
- Сафонищева О.Г. Способ коррекции функционального состояния организма человека. Патент на изобретение RU 2163795 C1, 10.03.2001. Заявка № 2000105235/14 от 02.03.2000 / Safonicheva OG; inventors. Sposob korrektsii funktsional'nogo sostoyaniya organizma cheloveka [Method of correction of the functional state of the human body]. Russian Federation patent RU 2163795; 2001. Russian.
- Хадарцев А.А., Токарев А.Р. Реабилитация после перенесенного нового инфекционного заболевания COVID-19: монография. Тула: ООО «ТППО», 2021. 170 с. / Khadartsev AA, Tokarev AR. Reabilitatsiya posle perenesennogo novogo infektsionnogo zabolevaniya COVID-19: monografiya [Rehabilitation after a new infectious disease COVID-19: monograph]. Tula: ООО «ТППО»; 2021. Russian.
- Castro-Rodriguez J.A., Forno E. Asthma and COVID-19 in children – a systematic review and call for data // Pediatric Pulmonology. 2020. Vol. 55, N9. P. 2412-2418. DOI: 10.1002/ppul.24909 / Castro-Rodriguez JA, Forno E. Asthma and COVID-19 in children – a systematic review and call for data. Pediatric Pulmonology. 2020;55(9):2412-8. DOI: 10.1002/ppul.24909.
- Choi J.H., Choi S.H., Yun K.W. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis // J Korean Med Sci. 2022. Vol. 37, N5. P. e35. DOI: 10.3346/jkms.2022.37. e35 / Choi JH, Choi SH, Yun KW. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Korean Med Sci. 2022;37(5):e35. DOI: 10.3346/jkms.2022.37. e35.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update) 211p. www.ginasthma.com / Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update) 211p. www.ginasthma.com.
- Harwood R., Yan H., Talawila Da Camara N. Which children and young people are at higher risk of severe disease and death after hospitalization with SARS-CoV-2 infection in children and young people: A systematic review and individual patient meta-analysis // Clinical Medicine. 2022. Vol. 44. P. 101287 / Harwood R, Yan H, Talawila Da Camara N. Which children and young people are at higher risk of severe disease and death after hospitalization with SARS-CoV-2 infection in children and young people: A systematic review and individual patient meta-analysis. Clinical Medicine. 2022;44:101287.
- Mokina N., Safonicheva O., Pyatin V., Mokin E. Identification of early signs of exacerbations in terms of prediction and prevention by assessing the quality of life in children with bronchial asthma // The EPMA Journal. 2020. Vol. 11, N S1. P. 41–43 / Mokina N, Safonicheva O, Pyatin V, Mokin E. Identification of early signs of exacerbations in terms of prediction and prevention by assessing the quality of life in children with bronchial asthma. The EPMA Journal. 2020;11(S1):41-3.
- Moreno-Sánchez E., Castillo-Viera E., Vélez-Moreno E., Gago-Valiente. Facts and Challenges about Asthma and COVID-19 among the Pediatric Population: A Systematic Literature Review // Medicina (Kaunas). 2021. Vol. 57, N12. P. 1306. DOI: 10.3390/medicina57121306 / Moreno-Sánchez E, Castillo-Viera E, Vélez-Moreno E, Gago-Valiente. Facts and Challenges about Asthma and COVID-19 among the Pediatric Population: A Systematic Literature Review. Medicina (Kaunas). 2021;57(12):1306. DOI: 10.3390/medicina57121306.
- Otunla A., Rees K., Dennison P. Risks of infection, hospital and ICU admission, and death from COVID-19 in people with asthma: systematic review and meta-analyses // Evid Based Med. 2021. DOI: 10.1136/bmjebm-2021-111788 / Otunla A, Rees K, Dennison P. Risks of infection, hospital and ICU admission, and death from COVID-19 in people with asthma: systematic review and meta-analyses. Evid Based Med; 2021. DOI: 10.1136/bmjebm-2021-111788.
- Rodríguez-Martínez C.E., Sossa-Briceño M.P., Castro-Rodríguez J.A. Factors predicting persistence of early wheezing through childhood and adolescence: a systematic review of the literature's // Asthma

Allergy. 2017. Vol. 10. P. 83–98. DOI: 10.2147/JAA.S128319 / Rodríguez-Martínez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodríguez JA. Factors predicting persistence of early wheezing through childhood and adolescence: a systematic review of the literature's. Asthma Allergy. 2017;10:83-98. DOI: 10.2147/JAA.S128319.

12. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes // Clin Exp Allergy. 2012. Vol. 42, N 5. P. 650–658 / Wenzel S.

Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. Clin Exp Allergy. 2012;42(5):650-8.

13. Yang Z., Wang X., Wan X.G. Pediatric asthma control during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis // Pediatr Pulmonol. 2022. Vol. 57, N1. P. 20–25. DOI: 10.1002/ppul.25736 / Yang Z, Wang X, Wan XG. Pediatric asthma control during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. Pediatr Pulmonol. 2022;57(1):20-5. DOI: 10.1002/ppul.25736.

Библиографическая ссылка:

Мокина Н.А., Сафонищева О.Г., Иванова В.Н., Мокин Е.Д. Сравнительный анализ особенностей контроля бронхиальной астмы у детей при их ведении в санатории в постковидном периоде // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №2. С. 81–84. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-81-84. EDN VIKAWV.

Bibliographic reference:

Mokina NA, Safonicheva OG, Ivanova VN, Mokin ED. Sravnitel'nyy analiz osobennostey kontrolya bronkhial'noy astmy u detey pri ikh vedenii v sanatorii v postkovidnom periode [Comparative analysis of the features of bronchial asthma control in children during their management in a sanatorium in the postcovid period]. Journal of New Medical Technologies. 2023;2:81-84. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-81-84. EDN VIKAWV. Russian.

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ
(обзор литературы)**

А.З. ГУСЕЙНОВ*, В.И. ФЕДОРИЩЕВ**

*ФГБУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия

**ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», ул. Дмитрия Ульянова, д. 8, г. Тула, 300013, Россия

Аннотация. Работа посвящена вопросам лекарственного лечения меланомы кожи. Современное лекарственное лечение меланомы кожи включает иммунную, таргетную и, в меньшей степени, химиотерапию. В настоящее время показанием к использованию стандартных режимов химиотерапии для лечения диссеминированной меланомы кожи является недоступность ингибиторов *BRAF* и ингибиторов *MEK*. Эффективными опциями лекарственной терапии для пациентов с метастатической меланомой являются таргетная терапия и иммунотерапия. В первой линии терапии у пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой кожи с мутацией в гене *BRAF* успешно применяют комбинации ингибиторов *BRAF* и *MEK*. Вне зависимости от наличия мутации *BRAF* V600 (и других мутаций) приоритетным лечением первой и последующих линий терапии меланомы кожи в отсутствие висцерального криза является назначение ингибиторов контрольных точек иммунитета. Наилучшими вариантами в лечении меланомы кожи в клинической практике является комбинированная иммунотерапия и моноиммунотерапия ингибиторами *PD-1* и *CTLA-4*. Включение рекомбинантного человеческого интерферона в комплексную терапию меланомы кожи сопровождается увеличением продолжительности жизни и стабилизирует состояние без прогрессирования с незначительным увеличением расходов бюджета. Комбинированная иммунотаргетная терапия ингибиторами *BRAF/MEK* + анти-*PD1/PDL1*-ингибиторами, комбинированная иммунотаргетная терапия ингибиторами *BRAF/MEK* + анти-*PD1/PDL1*-ингибиторами более эффективны в лечении диссеминированной и метастатической меланомы кожи, чем монотерапия. В заключение определены последние тенденции в лекарственном лечении меланомы кожи, новые подходы и алгоритм терапии.

Ключевые слова: меланома, лекарственная терапия, химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия.

**DRUG THERAPY OF SKIN MELANOMA: CURRENT STATE AND PROSPECTS
(literature review)**

A.Z. GUSEYNOV*, V.I. FEDORISHCHEV**

*Tula State University, Medical Institute, 128 Boldina str., Tula, 300012, Russia

**CHUZ "Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine", Dmitry Ulyanov str., 8, Tula, 300013, Russia

Abstract. The work is devoted to the issues of medicinal treatment of melanoma of the skin (MS). Modern drug treatment of MS includes immune, targeted and, to a lesser extent, chemotherapy (CT). Currently, the indication for the use of standard CT regimens for the treatment of disseminated MS is the unavailability of BRAF inhibitors and MEK inhibitors. Targeted therapy and immunotherapy are effective drug therapy options for patients with metastatic melanoma. In the first line of therapy in patients with metastatic or inoperable MS with a mutation in the BRAF gene, combinations of BRAF and MEK inhibitors are successfully used. Regardless of the presence of the BRAF V600 mutation (and other mutations), the priority treatment of the first and subsequent lines of MS therapy in the absence of a visceral crisis is the appointment of check-point inhibitors (CP) inhibitors. The best options in the treatment of MS in clinical practice are combined immunotherapy and monoimmunotherapy with PD-1 and CTLA-4 inhibitors. The inclusion of recombinant human interferon in the complex therapy of MS is accompanied by an increase in life expectancy and stabilizes the condition without progression with a slight increase in budget expenditures. Combined immunotargeting therapy with BRAF/MEK + anti-PD1/PDL1 inhibitors, combined immunotargeting therapy with BRAF/MEK + anti-PD1/PDL1 inhibitors are more effective in the treatment of disseminated and metastatic MS than monotherapy. In conclusion, the latest trends in the drug treatment of MS, new approaches and the algorithm of therapy are identified.

Keywords: melanoma, drug therapy, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy.

Введение. Меланома кожи (МК) – это крайне агрессивное злокачественное новообразование, характеризующееся быстрым прогрессированием, высокой частотой метастазирования и смертности. Так, по данным литературы, МК составляет всего 1,9% в структуре онкологической заболеваемости, однако более чем в 70% случаев злокачественных новообразований кожи смертельные исходы связаны с МК [20].

По прогнозам американских онкологов, к 2040 г. МК займет первое место в структуре заболеваемости

среди мужчин и четвертое место среди женщин, уступая лишь раку молочной железы, раку легкого и раку эндометрия [9,25].

Для пациентов с метастатической МК результаты лечения на протяжении длительного времени оставались крайне неудовлетворительными: по данным литературы, до 2010 г. 5-летняя выживаемость не превышала 6-10% [11].

Лечение диссеминированной МК по-прежнему

остается сложной задачей, поскольку МК является солидной опухолью с наибольшим числом мутаций, а раковые клетки обладают способностью ускользать от иммунной системы [26].

Из-за своей большой гетерогенности и высокого потенциала метастазирования, МК характеризуется ограниченным ответом на доступные в настоящее время методы лечения, которые в течение многих лет были ограничены в основном хирургическим лечением, в меньшей степени лучевой терапией и химиотерапией [21].

Современные подходы к терапии МК позволяют значительно увеличить общую выживаемость пациентов с метастатической меланомой, а также снизить риск прогрессирования заболевания после хирургического лечения у пациентов с МК высокого риска и увеличить общую выживаемость, в том числе при использовании адъювантной терапии [7].

На ранних стадиях меланома зачастую поддается успешному хирургическому лечению, однако это не исключает возможности прогрессирования заболевания даже спустя годы после первичной терапии [8,25].

Так, в настоящее время протоколы лечения локализованной формы МК в основном основаны на хирургическом вмешательстве и химиолучевой терапии, которые регулярно дополняются новыми подходами и лекарственными средствами [4,11].

С учетом приведенных данных поиск новых подходов к терапии МК является актуальной задачей онкологии.

Принципы лекарственного лечения меланомы кожи. Последние знания о патогенезе МК, а также внедрение иммунотерапии, вакцин, таргетной терапии, малых молекул и комбинированной терапии произвели революцию в лечении МК, продемонстрировав многообещающие результаты с точки зрения эффективности и безопасности [26].

Успехи современной лекарственной терапии (таргетной и иммунотерапии) существенно изменили ситуацию с лечением МК, еще недавно являвшимся абсолютно некурабельным заболеванием. Введение в широкую клиническую практику иммуноонкологических препаратов изменило не только подходы к лечению таких больных, но и принципиально улучшило прогноз и качество их жизни, что, несомненно, стало прорывом в терапии МК [19].

Современные методы лекарственного лечения меланомы, такие как химиотерапия, иммунотерапия и таргетная терапия, в силу системного воздействия лекарств, могут привести к развитию побочных эффектов и преждевременному метаболизму применяемых лекарственных средств. Возникающее в результате этого низкое накопление препарата в очаге поражения ограничивает терапевтический эффект при МК и снижает частоту излечения пациентов [18,20].

Введение в клиническую практику ингибиторов контрольных точек иммунного ответа и таргетных

препаратов привело к увеличению показателей 5-летней и общей выживаемости при МК [7].

В настоящее время адъювантное лечение анти-*PD-1* и таргетными агентами одобрено для пациентов МК с поражением лимфатических узлов (III стадия) или метастатическим заболеванием (IV стадия), перенесших удаление опухоли [23].

Немаловажную роль играет экономическая стоимость лечения. Затраты на лечение МК являются значительными во всех странах. Наиболее дорогостоящим является ведение пациентов с нерезектабельной или метастатической МК. Современные препараты таргетной и иммунотерапии приводят к значительно большим затратам, чем препараты химиотерапии. Среди общих затрат важными составляющими являются затраты на адъювантную терапию и на купирование нежелательных явлений [4,22].

Химиотерапия. По многочисленным данным литературы, химиотерапия (ХТ) рассматривается в аспекте терапии, прежде всего, диссеминированных форм МК, однако подходы к применению ХТ в лечении МК изменились [6].

В настоящее время показанием к использованию стандартных режимов ХТ для лечения диссеминированной МК является недоступность ингибиторов *BRAF* (*iBRAF*) и ингибиторов *MEK* (*iMEK*) в виде комбинированных режимов и монотерапии, и ингибиторов контрольных точек иммунитета (икТИ), а также случаи доказанного прогрессирования на фоне их применения или при наличии противопоказаний к их использованию [13].

В клинической практике используют такие препараты, как дакарбазин, темозоломид, ломустин. Из перечисленных препаратов наиболее часто применяют дакарбазин в виде монотерапии. Эффект цитостатического препарата дакарбазин обусловлен воздействием на клеточный цикл меланомы [6,12].

Однако, по данным литературы, эффективность применяемых химиопрепаратов в лечении МК не превышает 20-30%. По этой причине, при первой возможности, вне зависимости от эффекта ХТ, авторы рекомендуют перевести пациента на терапию *iBRAF* и *iMEK*, монотерапию *iBRAF* или терапию икТИ (если не получал их ранее), поскольку все вышеперечисленные препараты обладают большей непосредственной эффективностью и обеспечивают более высокие показатели общей выживаемости [24].

Таргетная терапия. Таргетная терапия – это использование химиотерапевтических или биологических препаратов, которые действуют в соответствии с генетическим профилем опухоли пациента, то есть на основании изучения мутаций в генах [18].

Проведенные исследования показали, что доминирует мутантный ген *BRAF*, особенно при локализациях МК на защищенных от ультрафиолетового излучения участках тела. На открытых участках тела, под-

верженных солнечному излучению доминируют мутации в гене *NRAS*, отличающиеся быстрым метастазированием и резистентностью к терапии. При семейных формах меланомы отмечаются мутации в генах *CDKN2A* (с частотой до 40%) и *CDK4* (60%) [5].

BRAF/MEK-ингибиторы. Таргетная терапия (комбинация препаратов дабрафениба и траметиниба, вемурафениба и кобиметиниба, энкорафениба и биниметиниба) широко используется в современных схемах терапии МК [9].

Считается, что наличие мутации *BRAF* делает опухоль более агрессивной, она быстрее метастазирует, что может привести и к поражению ЦНС [25].

При МК мутировавший ген *BRAF* часто активирует дополнительные молекулы, в частности MEK. Это дополнительно стимулирует рост опухолевых клеток [5].

При наличии в опухоли мутации в гене *BRAF* V600 в первой или последующих линиях лечения назначают комбинацию *iBRAF* (вемурафениба или дабрафениба) с *iMEK* (кобиметинибом, траметинибом или биниметинибом). Одновременное назначение *iBRAF* и *iMEK* обладает большей эффективностью по сравнению с монорежимами этих препаратов, однако при невозможности комбинированной терапии «*iBRAF* + *iMEK*» допустимо проведение монотерапии *iBRAF* [18].

Терапия *iBRAF/iMEK* позволяет добиться быстрого клинического и рентгенологического эффекта и может применяться с большей распространенностью заболевания, а также симптомными метастазами, требующими приема стероидов. Наиболее изученной комбинацией в лечении данных пациентов является дабрафениб с траметинибом. Другие комбинации (энкорафениб с биниметинибом, вемурафениб с кобиметинибом) менее изучены, но, вероятно, имеют схожую эффективность [9,11].

Добавление *iMEK* к лечению МК снижает устойчивость опухоли к терапии и уменьшает кожную токсичность, которая иногда развивается при использовании только *iBRAF* [27].

Траметиниб, относящийся к группе *iMEK*, обладает большей эффективностью по сравнению со стандартной ХТ при мутации гена *BRAF*, однако его использование в монорежиме ряд авторов не рекомендует в связи с меньшей эффективностью по сравнению с *iBRAF* [3,23].

По данным ряда исследователей, тройная комбинация атезолизумаб, вемурафениб и кобиметиниб является клинически эффективным и экономически предпочтительным вариантом терапии пациентов с метастатической меланомой с подтвержденной *BRAF*-мутацией, чем с комбинацией препаратов ниволумаб и ипилимумаб у взрослых пациентов с МК [7].

Адъювантная терапия комбинацией дабрафениб + траметиниб в течение 12 месяцев позволяет обеспечить долгосрочный эффект у пациентов с наличием

мутации *BRAF* [10].

Ингибиторы с-KIT. При мутации в гене *KIT* возможно назначение иматиниба, лечение проводят до прогрессирования заболевания или признаков непереносимости терапии [13].

Иммунная терапия. Иммуноterapia является эффективным и перспективно развивающимся направлением в лечении МК.

Если ХТ воздействует на генетический аппарат клетки, а таргетная терапия направлена на блокаду сигнального каскада пролиферации, дифференцировки, инвазии или метастазирования, то иммунотерапия заключается в воздействии на микроокружение опухолевой клетки и подавлении ангиогенеза [14].

Хотя меланома является одной из наиболее иммуногенных опухолей, она обладает способностью уклоняться от противоопухолевого иммунного ответа, используя механизмы толерантности. В этой связи наиболее широко изученными контрольными точками являются белок-1 запрограммированной гибели клеток (*PD-1*) и белок-4, ассоциированный с цитотоксическими *T*-лимфоцитами (*CTLA-4*), ставшие мишенями в терапии МК [3].

PD-1 (белок запрограммированной гибели клеток/*programmed cell death-1*) является регуляторным рецептором, который экспрессируется на поверхности активированных *T*-лимфоцитов. При контакте данного рецептора с соответствующими лигандами (*PD-L1*, *PD-L2*) подавляется активация *T*-клеток и индуцируется их апоптоз [22].

Рецептор цитотоксического *T*-лимфоцитарного антигена-4 (*CTLA-4*), находящийся на поверхности *T*-лимфоцитов, является важным негативным регулятором активации *T*-клеток. *CTLA-4* обладает большей специфичностью к костимуляторным молекулам, связывается с ними и подавляет цитотоксический ответ. Результатом этого процесса является устойчивое угнетение антигенспецифического иммунного ответа [19].

Современная иммунотерапия – это использование иммунных препаратов в лечении МК, направленное на ингибирование контрольных точек с длительными клиническими реакциями у пациентов [24].

Блокада иммунных контрольных точек (*immune checkpoint blockade*) для лечения пациентов с МК успешно и широко внедряется в практической онкологии. По сути, это направление иммунотерапии представляет собой снятие супрессии с *T*-клеток с помощью антител к ингибиторным рецепторам *CTLA-4* или *PD-1* (*PD-L1*), что позволяет реактивировать противоопухолевые *T*-клеточные иммунные реакции и значительно повысить клинический эффект [15].

Применение ингибиторов контрольных точек иммунитета в лечении МК. Активное изучение *PD-1* и *CTLA-4* привело к созданию таких специфичных иммунотерапевтических средств, как ингибиторы моноклональных антител (МКА-ингибиторы) *PD1* и

CTLA4: анти-*PD1* моноклональные антитела, анти-*CTLA-4* моноклональные антитела и вакцинация. Ингибиторы контрольных точек иммунитета (иКТИ) стали широко применяться для лечения меланомы в последнее десятилетие. Пациенты, ответившие на лечение иКТИ, могут иметь длительную ремиссию или контроль заболевания [3].

Основными отличиями иммунных препаратов – иКТИ от таргетной терапии, является то, что при использовании иКТИ [16]:

1. противоопухолевый эффект наблюдается практически при всех типах злокачественных новообразований (опухоль-неспецифичный механизм действия);

2. эффект не зависит от наличия или отсутствия драйверных мутаций, гистологического строения опухоли, пролиферативной активности и других факторов эффективности ХТ или таргетной терапии;

3. эффект может сохраняться (или даже нарастать) после отмены препаратов без всякой поддерживающей терапии (отсутствие потребности в «пожизненной» терапии);

4. у некоторых больных эффект может сохраняться неограниченно длительное время (потенциальная возможность излечения).

Применение моноклональных антител, действующих против *PD-1* рецептора (ниволумаб, пембролизумаб) или его лигандов (*PD-L1*, *PD-L2*), способствует развитию противоопухолевого ответа у больных метастатической МК [1].

В настоящее время терапия такими анти-*PD-1* антителами, как пембролизумаб, ниволумаб, является наиболее предпочтительной в лечении больных метастатической МК в связи с большей эффективностью и меньшей токсичностью этих препаратов [1,16].

По данным литературы, при иммунотерапии МК наибольшую эффективность продемонстрировал пембролизумаб. Препарат применяют длительно до развития непереносимости или явного прогрессивного заболевания [12].

На практике применяется ипилимумаб – моноклональное антитело, действующее против цитотоксического антигена *CTLA-4*. Несмотря на то, что в клинических исследованиях 3 фазы терапия ипилимумабом способствовала увеличению показателя общей выживаемости больных, с появлением анти-*PD-1* антител его роль стала менее значимой [16].

При использовании тремелиумаба, моноклонального антитела, ингибитора *CTLA-4*, удалось достичь медианы общей продолжительности жизни в 12,8 мес. [25].

Однако не все больные отвечают на эту терапию или со временем заболевание прогрессирует, что свидетельствует о развитии механизмов резистентности. Среди них – особенности опухоли, дисфункция эффекторных клеток и образование иммуносупрессивного опухолевого микроокружения [3].

Сочетанное проведение анти-*CTLA-4* и анти-*PD-1* иммунотерапии. Сочетанное проведение анти-*CTLA-4* иммунотерапии ипилимумабом и анти-*PD-1* иммунотерапии ниволумабом более эффективно, чем монотерапия ниволумабом или ипилимумабом, но нередко сопровождается развитием большего спектра нежелательных явлений. Неблагоприятные побочные эффекты и механизмы резистентности являются основными препятствиями в широком применении на практике иКТИ и низкомолекулярных ингибиторов киназы [21].

В настоящее время при МК, вне зависимости от наличия мутации *BRAF V600* (и других мутаций), приоритетным лечением первой и последующих линий терапии является назначение иКТИ [13]:

- комбинированная иммунотерапия «анти-*CTLA-4* (ипилимумаб) + анти-*PD-1* (ниволумаб)» при метастатической МК улучшает показатели выживаемости без прогрессирования и частоты объективных ответов независимо от уровня экспрессии *PD-L1* на опухолевых клетках и наличия мутации в гене *BRAF*;

- анти-*PD-1* терапия ниволумабом, пембролизумабом, пролголимабом, по данным рандомизированных исследований, у пациентов с III нерезектабельной и IV стадиями болезни увеличивает общую и безрецидивную выживаемость независимо от уровня экспрессии *PD-L1* на опухолевых клетках и наличия мутации в гене *BRAF*;

- анти-*CTLA-4* терапия: при медленно прогрессирующей метастатической и/или местнораспространенной МК (III неоперабельная и IV стадии), ожидаемой продолжительности жизни не менее 12–24 нед. и отсутствии противопоказаний во второй и последующих линиях терапии возможно использование ипилимумаба независимо от мутации *BRAF* (в том числе, после прогрессирования на фоне блокаторов рецептора *PD-1*).

Таким образом, иммунотерапия улучшает выживаемость пациентов с метастатической МК, как с мутацией в гене *BRAF*, так и без нее. Наилучшим вариантами в клинической практике является комбинированная иммунотерапия и моноиммунотерапия ингибиторами *PD-1* и *CTLA-4* [9].

На основании данных исследований можно сделать вывод, что ниволумаб статистически повышает общую выживаемость. Так, ниволумаб результативен, как в монотерапии, так в комбинации с ингибитором *CTLA-4* ипилимумабом [26].

Интерферон в лечении МК. Существует эффективное адъювантное лечение МК препаратами рекомбинантного интерферона альфа-2а и альфа-2b (ИФН альфа). Высокие дозы ИФН альфа-2b являются стандартным режимом в cIIIa у больных МК IB–III стадии [13].

Включение рекомбинантного человеческого интерферона в комплексную терапию МК сопровождается увеличением продолжительности жизни и ста-

близует состояние без прогрессирования с незначительным увеличением расходов бюджета [10].

По данным литературы, назначение ИФН- α оправдано только для изъязвленных форм IIВ и IС стадии. Адъювантную иммунотерапию рекомендуется начинать не позднее 9 нед. с момента хирургического лечения, после полного заживления послеоперационной раны [2,4].

В клинической практике применяется препарат рефнот, где действующим веществом является фактор некроза опухолей – тимозин альфа-1 рекомбинантный. Отличительная особенность данного препарата от других известных иммуномодуляторов заключается в положительном воздействии одновременно на 2 клеточные популяции – Т- и NK-клетки, являющиеся ведущими популяциями противоопухолевого иммунитета [2].

Ангиогенные факторы. Одна из важных функций FGF-2 – это стимуляция роста эндотелиальных клеток. По данным литературы, FGF-2 индуцирует ангиогенез *in vivo* и регулирует образование новых сосудов и рост опухоли, ускоряется ангиогенез и рост новых кровеносных сосудов из уже существующей сосудистой сети. FGF-2 является более мощным ангиогенным фактором, нежели фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) или фактор роста тромбоцитов (PDGF) [22].

Использование препаратов, нацеленных на VEGF, может улучшить терапевтическую чувствительность при иммунотерапии МК [19].

Анти-VEGF-препараты (афлиберцепт, бевацизумаб, рамцизумаб) применяются в различных схемах терапии МК [15].

Бевацизумаб – антиангиогенный препарат, мишенью которого являются все изоформы VEGF, результатом повышенной экспрессии VEGF становится увеличение размера опухоли. Доказано, что бевацизумаб подавляет активность VEGF, уменьшает рост первичной МК и подавляет образование микрометастазов в печени [28].

Вакциноterapia. Одним из направлений иммунотерапии МК остается вакциноterapia. Изучено действие дендритноклеточной вакцины в терапии метастатической меланомы. По данным литературы, у пациентов, получивших вакцину, медиана общей продолжительности жизни составила 19,2 мес. [15].

Комбинированные методы лекарственной терапии МК. Для усиления эффективности лекарственной терапии МК в последнее десятилетие наметились новые, комбинированные методы лечения.

Комбинированная химио-фотодинамическая терапия. Комбинация ХТ и фотодинамической терапии занимает важное место при лечении транзитных метастазов у больных с диссеминированной МК [12,17].

В исследованиях доказано, что при световом облучении достигается комбинированный химио-фо-

тодинамический терапевтический эффект с усиленной генерацией *активных форм кислорода* (АФК). Показано, что катализируемая Fe продукция АФК *дигидроартемизин* (ДГА) является кислороднезависимой, которая работает в синергии с кислородзависимой ФДТ для эффективного уничтожения опухолевых клеток. Универсальные микроиглы с выраженной биобезопасностью и способностью к биологическому разложению могут быть использованы в качестве многообещающей локализованной системы доставки лекарств для комбинированной химио-фотодинамической терапии МК [17].

По показаниям включение в схему лечения больных с транзитными метастазами МК фотодинамической терапии целесообразно. Применение локальной фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором «Фотолон» эффективно при лечении кожных метастазов. По данным ряда исследований, объективный ответ на лечение составил 71,4%, медиана продолжительности лечебного эффекта – $4,8 \pm 1,0$ мес. [16].

Комбинированная химиоиммунотерапия. Комбинация химио- и иммунотерапии позволяет значительно увеличить объективный ответ опухоли, что, в ряде случаев, коррелирует с увеличением продолжительности жизни больных [10,14].

Одновременное использование ХТ (дакарбазина, цисплатина, винкаалкалоидов, препаратов нитрозомочевины) и иммунотерапии (ИФН- α , ИЛ-2) обеспечивает большую частоту объективных эффектов и увеличивает время до прогрессирования, но не влияет на продолжительность жизни. Ввиду сравнительно высокой токсичности подобное лечение проводится в специализированных центрах по индивидуальным программам [13].

Новые комбинации препаратов с иКТИ позволяют влиять, как непосредственно на опухолевые клетки, так и на их микроокружение [14].

Комбинированная иммунотаргетная терапия ингибиторами BRAF/MEK + анти-PD-1/PD-L1 ингибиторами. В отдельности ни таргетная терапия, ни иммунотерапия не могут вызвать стойкого клинического эффекта у большинства пациентов с МК. В последние годы проводится активное изучение применения тройной комбинации *iBRAF* и *iMEK* в сочетании с иммуноонкологическими препаратами [27].

Пациентам с мутацией в гене *BRAF* (с эквивалентом III неоперабельной – IV стадией) при отсутствии противопоказаний возможно проведение комбинированной иммунотаргетной терапии в одном из следующих сочетаний [23,27]:

1. Комбинация ИПК – *iBRAF* (вемурафениб) + *iMEK* (кобиметиниб) + МКА- блокаторы анти-PDL1 (атезолизумаб).

2. Комбинация ИПК – *iBRAF* (дабрафениб) + *iMEK* (раметиниб) + МКА- блокаторы анти-PD-1 (пембролизумаб).

Новые технологии в лекарственном лечении меланомы кожи. Являясь новой системой доставки лекарств, микроиглы (*MNS*) могут эффективно доставлять лекарства через кожу, увеличивать распределение лекарств в более глубоких участках опухоли и сводить к минимуму утечку терапевтических препаратов в соседние ткани, тем самым улучшая терапевтический эффект [17].

Кроме того, по сравнению с традиционными методами доставки лекарств, система доставки лекарств на основе *MNS* обладает преимуществами простоты, безопасности и малой болезненности [17,20].

Наноконструктивные гидрогели с одновременной фототермической противоопухолевой и антибактериальной эффективностью могут удовлетворить двойную потребность в лечении МК и воспалительного процесса при заживлении кожных ран [28].

Таким образом, микроиглы *MNS*, разработанные для лечения меланомы, позволяют заметно снизить болевой синдром и улучшить состояние пациентов.

Заключение. Таким образом, современное лекарственное лечение МК включает иммунную, таргетную и, в меньшей степени, химиотерапию.

В настоящее время показанием к использованию стандартных режимов ХТ для лечения диссеминированной МК является недоступность ингибиторов *BRAF* и *MEK*.

Эффективными опциями лекарственной терапии для пациентов с метастатической меланомой являются таргетная терапия и иммунотерапия.

В первой линии терапии у пациентов с метастатической или неоперабельной МК с мутацией в гене *BRAF* успешно применяют комбинации ингибиторов *BRAF* и *MEK*.

Вне зависимости от наличия мутации *BRAF* V600 (и других мутаций) приоритетным лечением первой и последующих линий терапии МК в отсутствие висцерального криза является назначение ингибиторов КТИ.

Наилучшим вариантами в лечении МК в клинической практике является комбинированная иммунотерапия и моноклональная иммунотерапия ингибиторами *PD-1* и *CTLA-4*.

Включение рекомбинантного человеческого интерферона в комплексную терапию МК сопровождается увеличением продолжительности жизни и стабилизирует состояние без прогрессирования с незначительным увеличением расходов бюджета.

Комбинированная иммунотаргетная терапия ингибиторами *BRAF/MEK* + анти-*PD-1/PD-L1*-ингибиторами, комбинированная иммунотаргетная терапия ингибиторами *BRAF/MEK* + анти-*PD-1/PD-L1*-ингибиторами более эффективны в лечении диссеминированной и метастатической МК, чем монотерапия.

Значимым отличием между лекарственными подходами является наличие первичной резистентности (чаще всего встречается при проведении иммунотерапии) и приобретенной резистентности (развивается при проведении таргетной терапии), именно

поэтому в большинстве случаев эффект таргетных препаратов непродолжителен.

Литература / References

1. Аббосов Д.А. Эффективность применения ниволумаба при лечении меланомы // Scientist. 2022. № 1. С. 61–64 / Abbasov DA. Effektivnost' primeneniya nivolumaba pri lechenii melanomy [Efficacy of nivolumab in the treatment of melanoma]. Scientist. 2022;1:61-4. Russian.
2. Вихрова А.С., Орлова К.В., Самойленко И.В. Переносимость высокодозной иммунотерапии интерфероном альфа-2b у больных меланомой кожи // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2022. № 1. С. 56–64 / Vikhrova AS, Orlova KV, Samoylenko IV. Perenosimost' vysokodoznoy immunoterapii interferonom al'fa-2b u bol'nykh melanomoy kozhi [Tolerability of high-dose immunotherapy with interferon alpha-2b in patients with skin melanoma]. Sarkomy kostey, myagkikh tkaney i opukholi kozhi. 2022;1:56-64. Russian.
3. Владимирова Л.Ю., Теплякова М.А., Попова И.Л. Современные аспекты иммунотерапии ингибиторами контрольных точек при меланоме // Медицинский алфавит. 2022. № 26. С. 35–40 / Vladimirova LYu, Teplyakova MA, Popova IL. Sovremennyye aspekty immunoterapii ingibitorami kontrol'nykh tochev pri melanome [Modern aspects of immunotherapy with checkpoint inhibitors in melanoma]. Meditsinskiy alfavit. 2022;26:35-40. Russian.
4. Грибкова И.В., Крысанова В.С., Завьялов А.А. Экономическое бремя меланомы кожи (обзор литературы) // Вопросы онкологии. 2020. Т. 66, № 3. С. 233–238 / Gribova IV, Krysanova VS, Zav'yalov AA. Ekonomicheskoe bremya melanomy kozhi (obzor literatury) [The Economic Burden of Skin Melanoma (Literature Review)]. Voprosy onkologii. 2020;66(3):233-8. Russian.
5. Демченко А.С., Синяков А.Г. Мутации в генах при меланоме кожи // Университетская медицина Урала. 2021. Т. 7, № 3. С. 27–28 / Demchenko AS, Sinyakov AG. Mutatsii v genakh pri melanome kozhi [Mutations in genes in melanoma of the skin]. Universitetskaya meditsina Urala. 2021;7(3):27-8. Russian.
6. Есимбекова А.Р. Воздействие цитостатического препарата дакарбазин на клеточный цикл меланомы. Актуальные проблемы биомедицины–2022, 2022. С. 63–64 / Esimbekova AR. Vozdeystvie tsitostaticheskogo preparata dakarbazin na kletochnyy tsikl melanomy. Aktual'nye problemy biomeditsiny–2022 [The effect of the cytotoxic drug dacarbazine on the cell cycle of melanoma. Actual problems of biomedicine–2022]; 2022. Russian.
7. Крысанов И.С., Макарова Е.В., Ермакова В.Ю. Клинико-экономическая оценка применения комбинации атезолизумаб, вемурафениб и кобиметиниб с комбинацией ниволумаб и ипилимумаб в терапии метастатической меланомы с подтвержденной *BRAF*-мутацией у взрослых пациентов // Фармация и фармакология. 2022. Т. 10, № 3. С. 278–288 / Krysanov IS, Makarova EV, Ermakova VYu. Kliniko-ekonomicheskaya otsenka primeneniya kombinatsii atezolizumab, vemurafenib i kobimetinib s kombinatsiyey nivolumab i ipilimumab v terapii metastaticheskoy melanomy s podtverzhennoy *BRAF*-mutatsiyey u vzroslykh patsientov [Clinical and economic evaluation of the use of a combination of atezolizumab, vemurafenib and cobimetinib with a combination of nivolumab and ipilimumab in the treatment of metastatic melanoma with a confirmed *BRAF* mutation in adult patients]. Farmatsiya i farmakologiya. 2022;10(3):278-88. Russian.
8. Миченко А.В., Жукова О.В., Острецова М.Н., Новожилова О.Л. Ведение пациентов с высоким риском развития меланомы кожи: организационные и клинические аспекты // Медицинский совет. 2021. № 8. С. 21–26 / Michenko AV, Zhukova OV, Ostretsova MN, Novozhilova OL. Vedenie patsientov s vysokim riskom razvitiya melanomy kozhi: organizatsionnye i klinicheskie aspekty [Management of patients at high risk of developing skin melanoma: organizational and clinical aspects]. Meditsinskiy sovet. 2021;8:21-6. Russian.
9. Орлова К.В., Ахметьянова А.Е., Когай Е.В., Демидов Л.В. Симптомные метастазы меланомы в головном мозге: все ли опции терапии мы используем? // Медицинский совет. 2022. Т. 16, № 9. С. 66–74 / Orlova KV, Akhmet'yanova AE, Kogay EV, Demidov LV. Simptomnyye metastazy melanomy v golovnom mozge: vse li optsii terapii my ispol'zuem? [Symptomatic melanoma metastases in the brain: do we use all the treatment options?]. Meditsinskiy sovet. 2022;16(9):66-74. Russian.
10. Плавинский С.Л., Шабалкин П.И. Клинико-экономическая

эффективность интерферона-гамма в комбинации с химиотерапией в лечении распространенной и метастатической меланомы кожи // Профилактическая и клиническая медицина. 2020. № 1. С. 58–63 / Plavinskiy SL, Shabalkin PI. Kliniko-ekonomicheskaya effektivnost' interferona-gamma v kombinatsii s khimioterapiyey v lechenii rasprostranennoy i metastaticheskoy melanomy kozhi [Clinical and economic efficacy of interferon-gamma in combination with chemotherapy in the treatment of advanced and metastatic melanoma of the skin]. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2020;1:58–63. Russian.

11. Поляков А.П., Болотина Л.В., Корнищевская А.Л. Использование иммуноонкологических препаратов в лечении метастатической меланомы кожи с поражением лимфатических узлов редкой локализации: клиническое наблюдение // Опухоли головы и шеи. 2022. Т. 12, № 1. С. 114–119 / Polyakov AP, Bolotina LV, Kornitskaya AL. Ispol'zovanie immuno-onkologicheskikh preparatov v lechenii metastaticheskoy melanomy kozhi s porazheniem limfaticheskikh uzlov redkoy lokalizatsii: klinicheskoe nablyudenie [The use of immuno-oncological drugs in the treatment of metastatic melanoma of the skin with lesions of the lymph nodes of rare localization: a clinical case]. Opuhkholy golovy i shei. 2022;12(1):114–9. Russian.

12. Соколова О.В., Моржухина Е.В., Шах-Пароньянц Ю.С., Алексеева К.С. Анализ лекарственной терапии злокачественной меланомы кожи на региональном уровне // Современная организация лекарственного обеспечения. 2021. Т. 8, № 1. С. 84–88 / Sokolova OV, Morzhukhina EV, Shakh-Paronyants YuS, Alekseeva KS. Analiz lekarstvennoy terapii zlokachestvennoy melanomy kozhi na regional'nom urovne [Analysis of drug therapy for malignant melanoma of the skin at the regional level]. Sovremennaya organizatsiya lekarstvennogo obespecheniya. 2021;8(1):84–8. Russian.

13. Строяковский Д.Л., Абдулоева Н.Х., Демидов Л.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи // Злокачественные опухоли. 2022. Т. 12, № 3s2-1. С. 287–306 / Stroyakovskiy DL, Abduloeva NK, Demidov LV. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu melanomy kozhi [Practical recommendations for drug treatment of skin melanoma]. Zlokachestvennyye opukhkholy. 2022;12(3s2-1):287–306. Russian.

14. Чубенко В.А. Комбинации иммунотерапии и других препаратов // Практическая онкология. 2021. Т. 22, № 1. С. 33–40 / Chubenko VA. Kombinatsii immunoterapii i drugikh preparatov [Combinations of immunotherapy and other drugs]. Prakticheskaya onkologiya. 2021;22(1):33–40. Russian.

15. Davis L.E., Shalin S.C., Tackett A.J. Current state of melanoma diagnosis and treatment // Cancer biology & therapy. 2019. Vol. 20, № 11. P. 1366–1379 / Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. Cancer biology & therapy. 2019;20(11):1366–79.

16. Hartman R.L., Lin J.Y. Cutaneous melanoma – a review in detection, staging, and management // Hematology/Oncology Clinics. 2019. Vol. 33, № 1. P. 25–38 / Hartman RI, Lin JY. Cutaneous melanoma – a review in detection, staging, and management. Hematology/Oncology Clinics. 2019;33(1):25–38.

17. Huang Y., Lai H., Jiang J. pH-activatable oxidative stress amplifying dissolving microneedles for combined chemo-photodynamic therapy of melanoma // Asian journal of pharmaceutical sciences. 2022. Vol. 17, № 5. P. 679–696 / Huang Y, Lai H, Jiang J. pH-activatable oxidative stress amplifying dissolving microneedles for combined chemo-photodynamic therapy of melanoma. Asian journal of pharmaceutical sciences. 2022;17(5):679–96.

18. Kulkarni R.P., Wesley Y.Y., Leachman S.A. To improve melanoma outcomes, focus on risk stratification, not overdiagnosis // JAMA dermatology. 2022. Vol. 158, № 5. P. 485–487 / Kulkarni RP, Wesley YY, Leachman SA. To improve melanoma outcomes, focus on risk stratification, not overdiagnosis. JAMA dermatology. 2022;158(5):485–7.

19. Kumari S., Choudhary P.K., Shukla R. Recent advances in nanotechnology based combination drug therapy for skin cancer // Journal of biomaterials science, polymer edition. 2022. Vol. 33, № 11. P. 1435–1468 / Kumari S, Choudhary PK, Shukla R. Recent advances in nanotechnology based combination drug therapy for skin cancer. Journal of biomaterials science, polymer edition. 2022;33(11):1435–68.

20. Li X., Zhao Z., Zhang M. Research progress of microneedles in the treatment of melanoma // Journal of controlled release. 2022. Vol. 348. P. 631–647 / Li X, Zhao Z, Zhang M. Research progress of microneedles in the treatment of melanoma. Journal of controlled release. 2022;348:631–47.

21. Lopes J., Rodrigues C.M., Gaspar M.M., Reis C.P. Melanoma management: from epidemiology to treatment and latest advances // Cancers. 2022. Vol. 14, № 19. P. 4652 / Lopes J, Rodrigues CM, Gaspar MM, Reis CP. Melanoma management: from epidemiology to treatment and latest advances. Cancers. 2022;14(19):4652.

22. Mohammadpour A., Derakhshan M., Darabi H. Melanoma: where we are and where we go // Journal of cellular physiology. 2019. Vol. 234, № 4. P. 3307–3320 / Mohammadpour A, Derakhshan M, Darabi H. Melanoma: where we are and where we go. Journal of cellular physiology. 2019;234(4):3307–20.

23. Moreira A., Heinzerling L., Bhardwaj N., Friedlander P. Current melanoma treatments: where do we stand? // Cancers. 2021. Vol. 13, № 2. P. 221 / Moreira A, Heinzerling L, Bhardwaj N, Friedlander P. Current melanoma treatments: where do we stand?. Cancers. 2021;13(2):221.

24. Patel H., Yacoub N., Mishra R. Current advances in the treatment of BRAF-mutant melanoma // Cancers. 2020. Vol. 12, № 2. P. 482 / Patel H, Yacoub N, Mishra R. Current advances in the treatment of BRAF-mutant melanoma. Cancers. 2020;12(2):482.

25. Rutkowski P., Wysocki P.J., Nasierowska-Guttmejer A. Cutaneous melanoma // Oncology in clinical practice. 2020. Vol. 16, № 4. P. 163–182 / Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A. Cutaneous melanoma. Oncology in clinical practice. 2020;16(4):163–82.

26. Villani A., Potestio L., Fabbrocini G. The treatment of advanced melanoma: therapeutic update // International journal of molecular sciences. 2022. Vol. 23, № 12. P. 6388 / Villani A, Potestio L, Fabbrocini G. The treatment of advanced melanoma: therapeutic update. International journal of molecular sciences. 2022;23(12):6388.

27. Yu C., Liu X., Yang J. Combination of immunotherapy with targeted therapy: theory and practice in metastatic melanoma // Frontiers in immunology. 2019. Vol. 10. P. 990 / Yu C, Liu X, Yang J. Combination of immunotherapy with targeted therapy: theory and practice in metastatic melanoma. Frontiers in immunology. 2019;10:990.

28. Zhao J., Xu W., Zhao Z. Intelligent nanocomposite hydrogels with simultaneous photothermal antitumor and antibacterial efficacy for cutaneous melanoma treatment // Composites Part B: Engineering. 2022. Vol. 243. P. 110–130 / Zhao J, Xu W, Zhao Z. Intelligent nanocomposite hydrogels with simultaneous photothermal antitumor and antibacterial efficacy for cutaneous melanoma treatment. Composites Part B: Engineering. 2022;243:110–30.

Библиографическая ссылка:

Гусейнов А.З., Федорищев В.И. Лекарственная терапия меланомы кожи: современное состояние и перспективы (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №2. С. 85–91. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-85-91. EDN VPPNUH.

Bibliographic reference:

Guseynov AZ, Fedorishchev VI. Lekarstvennaya terapiya melanomy kozhi: sovremennoe sostoyanie i perspektivy (obzor literatury) [Drug therapy of skin melanoma: current state and prospects (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2023;2:85–91. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-85-91. EDN VPPNUH. Russian.



**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ЛЕГКОГО И РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
В ТЕРАНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
(краткий обзор литературы)**

О.Ю. СИБИЛЕВА, Н.В. РОМАШКИНА

*ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
пр. Ленина, д. 92, г. Тула, 300012, Россия*

Аннотация. Целью работы является проследить тенденции заболеваемости раком легкого, а также изучить роль молекулярно-генетических факторов в развитии и лечении заболевания в доступной литературе. Рак легкого является одной из ведущих локализаций в общей структуре злокачественных новообразований в России и во всем мире. Несмотря на прогресс в области диагностики и лечения, у мужской половины населения на сегодняшний день рак легкого является ведущей причиной онкологической заболеваемости и смертности. Тогда как у женщин он занимает третье место по заболеваемости после рака молочной железы и колоректального рака и второе место по смертности после рака молочной железы, однако, в Российской Федерации в последние годы наблюдается тенденция к росту заболеваемости раком легкого. Среди всех форм рака легкого наиболее часто встречающейся формой является немелкоклеточный рак легкого и составляет 80% всех опухолей легкого. Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации (2021) пациентам с подтвержденным немелкоклеточным раком легкого рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования мутаций в гене *EGFR*, *BRAF V600*, а также транслокаций генов *ALK* и *ROS1*. Последующая тактика ведения будет зависеть от статуса мутации и позволит использовать индивидуальный подход к лечению каждого пациента при помощи таргетной терапии.

Ключевые слова: рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, молекулярно-генетические факторы, заболеваемость, смертность, *EGFR*, *BRAF*, *ALK*, *ROS1*, таргетные препараты.

**LUNG CANCER EPIDEMIOLOGY AND THE ROLE OF MOLECULAR GENETIC TESTING
IN THE THERAPY OF THE DISEASE
(literature review)**

O.Y. SIBILEVA, N.V. ROMASHKINA

Tula State University, Medical Institute, Lenin av., 92, Tula, 300012, Russia

Abstract. The purpose of this work is to trace trends in the incidence of lung cancer and to examine the role of molecular genetic factors in the development and treatment of the disease in the available literature. Lung cancer is one of the leading localizations in the overall structure of malignant neoplasms in Russia and worldwide. Despite the progress in diagnostics and treatment, today lung cancer is the leading cause of cancer morbidity and mortality in male half of the population. Whereas for women it occupies the third place by morbidity after breast cancer and colorectal cancer and the second place by mortality after breast cancer, however, in the Russian Federation in the recent years there is a tendency of increase of lung cancer morbidity. Among all forms of lung cancer the most frequent form is non-small cell lung cancer, which makes up 80% of all lung tumors. According to clinical guidelines of Russian Federation Ministry of Health (2021), patients with confirmed non-small cell lung cancer are recommended to undergo molecular-genetic study of mutations in *EGFR* gene, *BRAF V600*, as well as translocations of *ALK* and *ROS1* genes. The subsequent management tactics will depend on the mutation status and allow an individualized approach to the treatment of each patient with targeted therapy.

Key words: Lung cancer, non-small cell lung cancer, molecular genetic factors, morbidity, mortality, *EGFR*, *BRAF*, *ALK*, *ROS1*, target therapy.

Актуальность. Рак является серьезной проблемой здравоохранения в мире. В частности, рак легкого составляет 2,2 миллиона (11,4%) новых случаев рака в мире и 1,8 миллиона (18%) смертей, является вторым наиболее часто диагностируемым раком и основной причиной смерти от рака в 2020 г. [16].

Наибольшую распространенность рак легкого имеет в странах Азии (особенно в Восточной Азии – 1,012 млн), в Европе (476 тыс.) и Северной Америке (254 тыс.). Меньшие показатели зафиксированы в странах Африки (46,6 тыс.), что связывают с низким уровнем развития медицинского обеспечения и диагностики [11].

В экономически развитых странах заболеваемость раком легкого снижается благодаря активной политике борьбы с курением, а также широкому использованию низкодозной компьютерной томографии в качестве скрининговой технологии [10,11,13,18,24,25]. Однако смертность при раке легкого по-прежнему остается высокой. В США, например, пятилетняя выживаемость больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) на III–IV стадиях не превышает 10% [13,19].

У мужчин рак легкого является ведущей причиной онкологической заболеваемости и смертности, тогда как у женщин он занимает третье место по за-

болеваемости после рака молочной железы и колоректального рака и второе место по смертности после рака молочной железы.

Показатели заболеваемости и смертности примерно в 2 раза выше у мужчин, чем у женщин [17].

В последние годы активно развивается лекарственная терапия рака легкого с учетом молекулярно-генетических нарушений и возможностью таргетной терапии.

Цель исследования – изучить динамику заболеваемости раком легкого в Российской Федерации за период с 2011 по 2021 гг. и роль молекулярно-генетических факторов в развитии и лечении заболевания, в частности НМРЛ.

Материалы и методы исследования. Данные отечественной и зарубежной доступной литературы преимущественно за последние 7 лет.

В РФ рак легкого является одной из ведущих локализаций в общей структуре онкологической заболеваемости (9,7%) и занимает 3-е место среди всех остальных локализаций. Среди мужского населения рак легкого стоит на 1-м месте и составляет 16,4%. В 2021 г. всего было зарегистрировано 56328 новых случаев рака легкого и 46798 смертей от этой болезни среди взрослого населения [1].

Изучена заболеваемость по возрастным группам. Так, в группе от 30 до 59 лет рак легкого находится на 2-м месте и составляет 7,7%, а среди лиц пожилого возраста (60 лет и старше) 10,7% и так же занимает 2-е место. Пик заболеваемости за последние 10 лет, согласно статистическим данным, приходится на 2015 г. и 2017 г. в общей структуре (оба пола), затем наблюдается тенденция к снижению (рис.).

Однако, стоит отметить, что в последнее время наблюдается тенденция к росту заболеваемости раком легкого среди женщин – отмечается рост в «грубых показателях» с 13,78% до 16,35 (на 22,34%), в стандартизованных – с 6,99% до 7,73% (на 13,77%) [1].

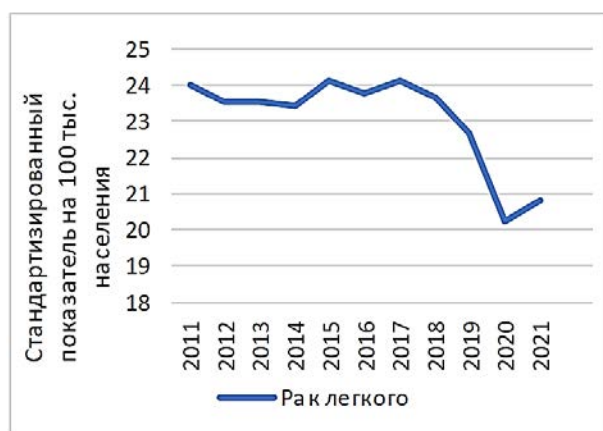


Рис. Динамика заболеваемости раком легкого в РФ с 2011 по 2021 г.г.

В 2020 г. выявлен самый низкий уровень заболеваемости раком легкого. В 2020 г. на диагностику и

лечение рака негативно повлияла пандемия коронавирусной инфекции COVID-19. Ограниченный доступ к медицинской помощи из-за закрытия или перестроения медицинских учреждений и страха заражения COVID-19 привели к задержкам в диагностике и лечении, что могло стать причиной краткосрочного снижения заболеваемости раком. После этого, наблюдалось увеличение численности больных раком легкого на поздних стадиях и, в конечном итоге, увеличение смертности [22].

НМРЛ является самой часто встречающейся формой рака легкого, на него приходится около 80% всех опухолей легкого.

Выделяют 3 основных гистологических форм НМРЛ:

Аденокарцинома – является наиболее распространенным типом рака легких у людей, которые не курят и составляет около 40% всех случаев рака легкого. Это опухоли из железистых клеток, продуцирующих слизь, которые выстилают дыхательные пути [6,23].

Плоскоклеточный рак (25-30%). Этот тип рака развивается из эпителиальных клеток, которые выстилают дыхательные пути, и обычно вызван курением.

Крупноклеточная (недифференцированная) карцинома составляет 10-15% случаев НМРЛ [6,23].

Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ (2021), при выявлении НМРЛ рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования мутаций в гене *EGFR* (18-21-й экзоны), *BRAF* V600, а также транслокаций генов *ALK* и *ROS1* [2].

Мутации гена *EGFR*. Многочисленные биологические исследования выявили у больных НМРЛ повышенную активность рецептора *EGFR* и каскада, запускающегося при активации этого рецептора.

EGFR (*Epidermal growth factor receptor*) – трансмембранный рецептор, активирующийся при связывании с эпидермальным фактором роста, трансформирующим фактором роста- α , амфигулином. При активации *EGFR* внутри клетки запускается каскад биохимических реакций, приводящих к повышению пролиферации малигнизированных (опухолевых) клеток, росту опухоли, стимуляции процессов инвазии, патологического ангиогенеза и метастазирования. Рецептор *EGFR* кодируется геном *EGFR*. В ряде опухолей обнаруживаются аномальные рецепторы эпидермального фактора роста, что обусловлено наличием мутации в соответствующем гене. В клетках с мутацией происходит активация сигнального пути *EGFR*, что, в свою очередь, инициирует процессы злокачественной трансформации в большинстве опухолей. Сигнальные пути контролируют процессы пролиферации, апоптоза – одного из механизмов клеточной гибели, утраты способности клеток к дифференцировке, процессы ангиогенеза и метастазирования [7].

Тест на мутацию гена *EGFR* предназначен для отбора больных местно-распространенным или метастатическим НМРЛ на терапию низкомолекулярными ингибиторами *EGFR* (ингибиторами тирозинкиназы). Наличие мутаций гена *EGFR* позволяет выделить группу пациентов с наибольшей вероятностью выраженного ответа на терапию ингибиторами тирозинкиназы [5]. Ингибиторы тирозинкиназы *EGFR* блокируют рецепторы эпидермального фактора роста (*EGFR*), что приводит к подавлению опухолевого роста и регрессу опухоли. На сегодняшний день в России доступны 4 препарата – Гефитиниб, Эрлотиниб, Афатиниб и Осимертиниб [8].

Известны активирующие мутации гена *EGFR*, связанные с чувствительностью либо устойчивостью к ингибиторам тирозинкиназы. Подавляющее большинство мутаций, связанных с чувствительностью (~90%) – это делеции в 19 экзоне (*Del19*) – 45% от всех мутаций или аминокислотная замена лейцина на аргинин в положении 858 аминокислотной последовательности (*L858R* – 40%) в 21 экзоне. Опухоли с мутациями *Del19* или *L858R* наиболее чувствительны к терапии ингибиторами тирозинкиназы *EGFR*. Прочие мутации, связанные с чувствительностью (*G719X*, *L861Q*, *S768I* и некоторые другие), составляют в сумме ~5% мутантных случаев. Данные мутации встречаются у 10% больных НМРЛ европеоидного происхождения и у 50% азиатов [7,9,20]. Использование в лечении больных ингибиторов тирозинкиназы первого (Гефитиниб, Эрлотиниб) и второго поколения (Афатиниб) позволило улучшить показатели медианы выживаемости без прогрессирования (ВВП) в 2 раза. Кроме того, в исследованиях *LUX-Lung 3* показано, что Афатиниб увеличивает общую выживаемость (ОВ) у пациентов с мутацией *Del19*: медиана ОВ в исследовании *LUX-Lung 3* составила 33,3 мес против 21,2 мес в группе химиотерапии ($p=0,015$) [21,25].

Инсерции 20 экзона связаны с устойчивостью к ингибиторам тирозинкиназы и составляют ~3% опухолей с мутациями. Еще одна мутация, связанная с устойчивостью, – *T790M*. Частота выявления этой мутации после проведения терапии ингибиторами тирозинкиназы составляет примерно 50%, однако в 1–3% случаев мутация может возникать *de novo*. Мутация *T790M* в гене *EGFR* является наиболее частой причиной возникновения резистентности к проводимой таргетной терапии. Своевременное выявление этой мутации позволяет выяснить причину резистентности и принять решение о смене терапии у пациента. Поэтому для назначения эффективной таргетной терапии всем больным НМРЛ необходим анализ, как на наличие мутаций чувствительности, так и на наличие/отсутствие мутаций устойчивости к ингибиторам тирозинкиназы [7]. Для подавления этой мутации в клинической практике появился ингибитор *TKI* третьего поколения (Осимертиниб). Надо отметить,

что Осимертиниб обладает активностью не только в отношении мутации резистентности *T790M*, но и в отношении частых мутаций (*Del19* и *L858R*). При этом использование Осимертиниба в первой линии терапии *EGFR* положительного рака легкого дает максимальную медиану ВВП в 19 мес. [3,12].

Мутации гена *BRAF*. Тест на наличие мутации гена *BRAF* показан больным с распространенным раком легкого для отбора пациентов на терапию низкомолекулярными ингибиторами мутированного белка *BRAF* [7].

У 2% пациентов с диагнозом рак легкого выявляется мутация *BRAF V600*, зачастую у пациентов с аденокарциномой, курящих в настоящем или прошлом. НМРЛ с мутацией *BRAF V600* характеризуется высокой агрессивностью опухоли. Сигнальный путь *RAS/RAF/MEK/ERK* играет важную роль в передаче внеклеточных сигналов в ядро клеток, что приводит к поддержке баланса роста/пролиферации и апоптоза клеток. Мутации, возникающие в генах белков сигнального пути *RAS/RAF/MEK/ERK*, приводят к развитию НМРЛ, меланомы и других видов злокачественных новообразований. Мутация *BRAF* вызывает активацию данного сигнального пути, что приводит к неконтролируемому росту и пролиферации клеток [7,16].

Используемая терапия при данной мутации – Дабрафениб и Трამетиниб, ингибирующие киназы в пути *RAS/RAF/MEK/ERK* [16].

Транслокации с участием гена *ALK*. Тест на наличие транслокации гена *ALK* (киназы анапластической лимфомы) показан больным распространенным НМРЛ с отрицательным статусом *EGFR* мутации.

Частота встречаемости транслокаций с участием *ALK* при НМРЛ, по данным разных авторов, колеблется от 3% до 13% в зависимости от особенностей выборки [7].

Прослеживается четкая ассоциация транслокации *EML4-ALK* со следующими характеристиками опухоли и больного:

1. Гистологически – аденокарцинома, более 94%.
2. Отсутствие конкурирующих мутаций (*EGFR*, *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*).
3. Некурящие, более 67% [7,14].

Следует отметить, что все клинические рекомендации (включая рекомендации *RUSSCO*) рекомендуют направлять на исследование всех пациентов с распространенным НМРЛ, вне зависимости от пола, национальности и статуса курения. Ограничение по этим параметрам может привести к потере до 50% пациентов с транслокацией [7].

Транслокация гена *ALK* – это внутриврохромосомная перестройка (парацентрическая инверсия) короткого плеча 2-й хромосомы, ведущая к образованию химерного онкогена *EML4/ ALK* примерно в 95% случаев. Еще в 5% случаев транслокация возникает с

участием других генов, представляя из себя, как правило, истинную реципрокную транслокацию. Иногда образование типичного химерного онкогена сопровождается частичной делецией 3 части гена *ALK*, биологическое значение этого феномена пока до конца не изучено [7].

Как и у любой тирозинкиназы, основной функцией этого рецептора является передача сигнала. Основными сигнальными путями, задействованными в передаче, являются пути *PI3K/ERK* и *RAS/MAPK*, то есть те же, что участвуют в передаче сигнала *EGFR*. *ALK* попадает под влияние регулирующих последовательностей *EMLA* и переходит в активное состояние, становится независимым от своих лигандов и передает сигнал, постоянно нарушая нормальную дифференцировку и апоптоз клетки.

Понимание роли транслокации гена *ALK* в развитии НМРЛ стало одним из важнейших шагов в дальнейшей расшифровке генома этого заболевания и расширении возможностей персонализации его лечения [7].

Сегодня в мире существует несколько *ингибиторов тирозинкиназ* (ИТК) *ALK*, три из которых доступны в рутинной клинической практике в РФ: Кризотиниб, Церитиниб и Алектиниб. Согласно действующим клиническим рекомендациям, предпочтительным препаратом в 1-й линии терапии пациентов с распространенным *ALK+* НМРЛ является Алектиниб. В ближайшем будущем ожидается регистрация двух новых ИТК *ALK*: Лорлатиниба и Бригатибиба. Несмотря на высокую доступность таргетной терапии, по-прежнему многие пациенты с распространенным НМРЛ, нуждающиеся в тестировании на наличие транслокации *ALK*, эту диагностику не получают, что негативно сказывается на ожидаемой продолжительности и качестве жизни пациентов [4].

Транслокации с участием гена *ROS1*. Тест на наличие транслокации гена *ROS1* показан больным НМРЛ с отрицательным статусом мутаций *EGFR* и *ALK*. Онкоген *ROS1* кодирует рецепторную тирозинкиназу, родственную киназе анапластической лимфомы (*ALK*) [7].

Рearанжировки *ROS1* развивается примерно у 1-2% пациентов с НМРЛ. Как и реаранжировки *ALK*, реаранжировки *ROS1* чаще выявляются у пациентов, которые никогда не курили или у которых в анамнезе наблюдается курение в небольших количествах, и отмечаются гистологические признаки аденокарциномы [5,15].

Ген *ROS1* по структуре и функциям является ближайшим родственником *ALK*, поэтому Кризотиниб проявляет высокую противоопухолевую активность у пациентов с реаранжировкой *ROS1* [5].

Заключение. В настоящее время рак легкого остается одним из распространенных заболеваний среди всех злокачественных новообразований. Не-

смотря на имеющиеся тенденции к снижению заболеваемости в РФ за последние несколько лет, отмечается рост заболеваемости среди пациентов женского пола.

Понимание молекулярно-генетических нарушений при развитии НМРЛ и знание статуса мутации, позволяет персонализировать лечение пациента с применением таргетных препаратов, позволяющие воздействовать целенаправленно на рецепторы клетки опухоли, в отличие от стандартной химиотерапии.

Литература / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. / Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smert-nost') [Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality)]. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2022. Russian.
- Клинические рекомендации общерос. нац. союза «Ассоциация онкологов России», общерос. общ. организации «Российское общество клинической онкологии». Злокачественное новообразование бронхов и легкого. М., 2021. 104 с. / Klinicheskie rekomendatsii obshcheros. nats. soyuza «Assotsiatsiya onkologov Rossii», obshcheros. obshch. organizatsii «Rossiyskoe obshchestvo klinicheskoy onkologii». Zlokachestvennoe novoobrazovanie bronkhov i legkogo [Clinical Recommendations of the All-Russian National Union "Association of Oncologists of Russia", All-Russian Association "Russian Society of Clinical Oncology". Malignant neoplasm of bronchi and lungs]. Moscow; 2021. Russian.
- Козлов В.В., Гуляева Л.Ф. Возможности последовательной таргетной терапии EGFR-позитивного НМРЛ // Клинический случай. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2019. Т. 8, №4. С. 289–294 / Kozlov VV, Gulyaeva LF. Vozmozhnosti posledovatel'noy targetnoy terapii EGFR-pozitivnogo NMRL [Possibilities of consistent targeted therapy for EGFR-positive NSCLC]. Clinical case. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2019;8(4):289–94. Russian.
- Лактионов К.К., Бредер В.В., Болотина Л.В., Владимиров Л.Ю., Гордиев М.Г., Демидова И.А., Моисеенко Ф.В., Орлов С.В., Реутова Е.В., Савелов Н.А., Сакаева Д.Д., Смолин А.В. Диагностика и таргетная терапия *ALK*, *ROS1*, *RET* и *NTRK*-позитивного немелкоклеточного рака легкого // Резолюция совета экспертов. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2021. Т. 10, №4. С. 41–43 / Laktionov KK, Breder VV, Bolotina LV, Vladimirova LYu, Gordiev MG, Demidova IA, Moiseenko FV, Orlov SV, Reutova EV, Savelov NA, Sakaeva DD, Smolin AV. Diagnostika i targetnaya terapiya *ALK*, *ROS1*, *RET* i *NTRK*-pozitivnogo nemelkokletochnogo raka legkogo [Diagnosis and Targeted Therapy of *ALK*, *ROS1*, *RET* and *NTRK*-positive non-small cell lung cancer. Resolution of the board of experts]. Oncology. The Journal of the Immanuel Kant. P.A. Herzen. 2021;10(4):41–3. Russian.
- Лактионов К.К., Реутова Е.В., Ардзинба М.С., Мещерякова Н.А. Таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого при реаранжировке *ros1* // МС. 2017. №6. / Laktionov KK, Reutova EV, Ardzhinba MS, Mescheryakova NA. Targetnaya terapiya nemelkokletochnogo raka legkogo pri rearanzhirovke *ros1* [Targeted therapy for non-small cell lung cancer in rearranged *ros1*]. MS. 2017;6. Russian.
- Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) Рекомендации ESMO для пациентов 2019 г. / Non-small cell lung cancer (NSCLC) ESMO Patient Recommendations 2019. Russian.
- Официальный сайт программы RUSSCO <http://www.cancergenome.ru/> / The official site of the RUSSCO program <http://www.cancergenome.ru/> Russian.
- Реутова Е.В., Лактионов К.К., Юдин Д.И., Ардзинба М.С. Рациональный подход к терапии EGFR позитивного рака легкого // Медицинский совет. 2019. №19. С. 51–56 / Reutova EV, Laktionov KK, Yudin DI, Ardzhinba MS. Ratsional'nyy podkhod k terapii EGFR pozitivnogo raka legkogo [Rational approach to EGFR positive lung cancer therapy]. Medical Advice. 2019;19:51–6. Russian.
- Тестирование EGFR-мутаций при раке легкого. Собственный опыт, 2012. / Testing EGFR mutations in lung cancer. Own experience; 2012. Russian.

10. Ardila D., Kiraly A.P., Bharadwaj S., Choi B., Reicher J.J., Peng L., Tse D., Etemadi M., Ye W., Corrado G., Naidich D.P., Shetty S. End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography // *Nat Med*. 2019. Vol. 25, N6. P. 954–961 / Ardila D, Kiraly AP, Bharadwaj S, Choi B, Reicher JJ, Peng L, Tse D, Etemadi M, Ye W, Corrado G, Naidich DP, Shetty S. End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography. *Nat Med*. 2019;25(6):954–61.
11. Bade B.C., Dela Cruz C.S. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention // *Clin Chest Med*. 2020. Vol. 41, N1. P. 1–24. DOI: 10.1016/j.ccm.2019.10.001 / Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2020;41(1):1–24. DOI: 10.1016/j.ccm.2019.10.001.
12. Bollinger M.K., Agnew A.S., Mascara G.P. Osimertinib: A third-generation tyrosine kinase inhibitor for treatment of epidermal growth factor receptor-mutated non-small cell lung cancer with the acquired Thr790Met mutation // *J Oncol Pharm Pract*. 2018. Vol. 24, N5. P. 379–388 / Bollinger MK, Agnew AS, Mascara GP. Osimertinib: A third-generation tyrosine kinase inhibitor for treatment of epidermal growth factor receptor-mutated non-small cell lung cancer with the acquired Thr790Met mutation. *J Oncol Pharm Pract*. 2018;24(5):379–88.
13. Duma N., Santana-Davila R., Molina J.R. NonSmall Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment // *Mayo Clin Proc*. 2019. Vol. 94, N8. P. 1623–1640 / Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. NonSmall Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(8):1623–40.
14. Du X. ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC) // *Thoracic cancer*. 2018. Vol. 9, N4. P. 423–430 / Du X. ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Thoracic cancer*. 2018;9(4):423–30.
15. Ettinger D.S., Wood D.E., Aisner D.L. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *J Natl Compr Canc Netw*. 2017. Vol. 15, N4. P. 504–535. DOI: 10.6004/jncn.2017.0050. PMID: 28404761 / Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Apr;15(4):504–35. DOI: 10.6004/jncn.2017.0050. PMID: 28404761.
16. Ettinger D.S., Wood D.E., Aisner D.L., Akerley W., Bauman J.R., Bharat A., Bruno D.S., Chang J.Y., Chirieac L.R., D'Amico T.A., DeCamp M., Dilling T.J., Dowell J., Gettinger S., Grotz T.E., Gubens M.A., Hegde A., Lackner R.P., Lanuti M., Lin J., Loo B.W., Lovly C.M., Maldonado F., Massarelli E., Morgensztern D., Ng T., Otterson G.A., Pacheco J.M., Patel S.P., Riely G.J., Riess J., Schild S.E., Shapiro T.A., Singh A.P., Stevenson J., Tam A., Tanvetyanon T., Yanagawa J., Yang S.C., Yau E., Gregory K., Hughes M. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *J Natl Compr Canc Netw*. 2022. Vol. 20, N5. P. 497–530 / Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, Bruno DS, Chang JY, Chirieac LR, D'Amico TA, DeCamp M, Dilling TJ, Dowell J, Gettinger S, Grotz TE, Gubens MA, Hegde A, Lackner RP, Lanuti M, Lin J, Loo BW, Lovly CM, Maldonado F, Massarelli E, Morgensztern D, Ng T, Otterson GA, Pacheco JM, Patel SP, Riely GJ, Riess J, Schild SE, Shapiro TA, Singh AP, Stevenson J, Tam A, Tanvetyanon T, Yanagawa J, Yang SC, Yau E, Gregory K, Hughes M. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(5):497–530.
17. H. Sung PhD, J. Ferlay MSc, ME, Rebecca L. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, 2021 / H. Sung PhD, J. Ferlay MSc, ME, Rebecca L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries; 2021.
18. Jonas D.E., Reuland D.S., Reddy S.M., Nagle M., Clark S.D., Weber R.P., Enyioha C., Malo T.L., Brenner A.T., Armstrong C., Coker-Schwimmer M., Middleton J.C., Voisin C., Harris R.P. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force // *JAMA*. 2021. Vol. 325, N10. P. 971–987 / Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, Nagle M, Clark SD, Weber RP, Enyioha C, Malo TL, Brenner AT, Armstrong C, Coker-Schwimmer M, Middleton JC, Voisin C, Harris RP. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325(10):971–87.
19. Khaltayev N., Axelrod S. Global lung cancer mortality trends and lifestyle modifications: preliminary analysis // *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(13):1526–1532.
20. Kate S, Chougule A, Joshi A, Noronha V, Patil V, Dusane R, Solanki L, Tiwrekar P, Trivedi V, Prabhaskar K. Outcome of uncommon EGFR mutation positive newly diagnosed advanced non-small cell lung cancer patients: a single center retrospective analysis. *Lung Cancer (Auckl)*. 2019. Vol. 10. P. 1–10 / Khaltayev N, Axelrod S. Global lung cancer mortality trends and lifestyle modifications: preliminary analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(13):1526–32.
21. Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K., Sugawara S., Oizumi S., Isobe H., Gemma A., Harada M., Yoshizawa H., Kinoshita I. North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR // *N Engl J Med*. 2010. Vol. 362, N25. P. 2380–2388 / Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I. North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2380–8.
22. Rebecca L. Siegel M.P.H., Kimberly D. Cancer statistics, 2022 // *Cancer J Clin*. 2022. Vol. 72. P. 7–33 / Rebecca L Siegel MPH, Kimberly D. Cancer statistics, 2022. *Cancer J Clin*. 2022;72:7–33.
23. Schabath M.B., Cote M.L. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019. Vol. 28, N10. P. 1563–1579 / Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(10):1563–79.
24. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020 // *CA Cancer J Clin*. 2020. Vol. 70, N1. P. 7–30 / Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7–30.
25. Yang J.C., Wu Y.L., Schuler M., Sebastian M., Popat S., Yamamoto N., Zhou C., Hu C.P., O'Byrne K., Feng J. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials // *Lancet Oncol*. 2015. Vol. 16, N2. P. 141–151 / Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, Zhou C, Hu CP, O'Byrne K, Feng J. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):141–51.

Библиографическая ссылка:

Сибилева О.Ю., Ромашкина Н.В. Эпидемиология рака легкого и роль молекулярно-генетического исследования в тераностике заболевания (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №2. С. 92–96. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-92-96. EDN PRYESC.

Bibliographic reference:

Sibileva OY, Romashkina NV. Epidemiologiya raka legkogo i rol' molekulyarno-geneticheskogo issledovaniya v teranostike zabolevaniya (obzor literature) [Lung cancer epidemiology and the role of molecular genetic testing in the therapy of the disease (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies*. 2023;2:92-96. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-92-96. EDN PRYESC. Russian.

**ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИЯ КАК ИНТЕГРАЛЬНЫЙ МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И НЕОБХОДИМОСТЬ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Т.В. ЧЕСТНОВА, А.О. МЕРКУЛОВА

*ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
пр. Ленина, д. 92, г. Тула, 300012, Россия*

Аннотация. Во время беременности происходят как физиологические так и патологические изменения в системе гемостаза. Это приводит к необходимости проведения тщательного и своевременного мониторинга состояния системы гемостаза, что является одной из важнейших и сложнейших задач в современном акушерстве. В ходе работы было проведено сравнение методов исследования системы гемостаза – тромбоэластографии и стандартной коагулограммы, применяемых в экстренной лаборатории ГУЗ «Тульский областной перинатальный центр им. В.С. Гумилевской», за период 10.03.2022–10.03.2023. В том числе выполнен сравнительный анализ результатов стандартной коагулограммы и тромбоэластографии. **Материалы и методы исследования.** Исследование свертывающей системы крови проводится на коагулометрах *Systex CA-600* и *Technology Solution 60*, тромбоэластография выполняется на тромбоэластографе *TEG-5000*. Во время исследования используется цельная кровь, которая не требует дополнительной подготовки. Кровь набирается в пробирку с цитратом натрия, важно набрать кровь строго до метки для соблюдения точного соотношения цитрат: общий объем пробы = 1:10 (1 часть цитрата на 9 частей крови). Всего за данный период времени было проведено 242 исследований тромбоэластографии у беременных женщин в возрасте 18–42 года, родоразрешенных в зависимости от акушерских показаний консервативным или оперативным путем. **Результаты, их обсуждение и выводы.** Параметры стандартной или расширенной коагулограммы, как отдельно взятые показатели, не характеризуют динамическую систему в целом и взаимодействие различных фаз гемостаза. Тромбоэластографическое исследование отражает взаимодействие различных звеньев гемостаза в динамике, что особенно важно в акушерской клинической практике при ведении беременных женщин с нарушениями гемостаза.

Ключевые слова: тромбоэластография, коагулограмма, беременность, система гемостаза.

THROMBOELASTOGRAPHY AS AN INTEGRAL METHOD OF HEMOSTASIS SYSTEM INVESTIGATION AND THE NECESSITY OF ITS APPLICATION IN OBSTETRIC PRACTICE

T.V. CHESTNOVA, A.O. MERCULOVA

Tula State University, Medical Institute, Lenin av., 92, Tula, 300012, Russia

Abstract. Both physiological and pathological changes in the hemostasis system occur during pregnancy. This leads to the need for a thorough and timely monitoring of the hemostasis system, which is one of the most important and challenging tasks in modern obstetrics. We compared the methods of hemostasis system investigation – thromboelastography and standard coagulogram, used in the emergency laboratory of Tula Regional Perinatal Center for the period 10.03.2022–10.03.2023. Including comparative analysis of the results of standard coagulogram and thromboelastography. **Materials and methods of research.** Blood coagulation system was studied using coagulometers *Systex CA-600* and *Technology Solution 60*, thromboelastography was done on thromboelastograph *TEG-5000*. During the study, whole blood is used, which requires no additional preparation. Blood is collected into a tube of sodium citrate, it is important to draw the blood strictly to the mark to observe the exact ratio of citrate: total sample volume = 1:10 (1 part citrate per 9 parts of blood). A total of 242 thromboelastography studies were performed in pregnant women aged 18–42 years who were delivered conservatively or operatively depending on obstetric indications. **Results, discussion, and conclusions.** The parameters of the standard or extended coagulogram, as individual indicators, do not characterize the dynamic system as a whole and the interaction of the different phases of hemostasis. The thromboelastographic study reflects the interaction of different parts of hemostasis in dynamics, which is particularly important in obstetric clinical practice for the management of pregnant women with hemostasis disorders.

Keywords: thromboelastography, coagulogram, pregnancy, hemostasis system.

Необходимость оценки системы гемостаза при наблюдении за беременными возникает практически ежедневно. К моменту родов система гемостаза беременных претерпевает значительные изменения как физиологического (снижением активности физиологических антикоагулянтов, повышение активности факторов свертывания, снижением активности системы фибринолиза) так и патологического характера (например, гестационная тромбоцитопения, ко-

агулопатия, связанная с преэклампсией и пр.). Изменения гемостаза в период родов и раннем послеродовом периоде характеризуются многообразием, динамичностью проявлений и часто ассоциированы с развитием критических состояний. Использование средств коррекции системы гемостаза, как гемостатической, так и антитромботической направленности при этом требует четкого лабораторного мониторинга [3].

Цель исследования – сравнительный анализ методов оценки системы гемостаза: стандартной коагулограммы и тромбоэластографии.

Задачи исследования: проанализировать плюсы и минусы данных способов оценки свертывающей системы; проанализировать данные мониторинга исследований системы гемостаза у беременных женщин на примере ГУЗ «Тульский областной перинатальный центр им. В.С. Гумилевской» за период 10.03.2022-10.03.2023.

Основными компонентами системы гемостаза являются свертывающая, противосвертывающая и фибринолитическая системы. Традиционно для простоты восприятия в процессе свертывания крови выделяют сосудисто-тромбоцитарное и плазменно-коагуляционное звенья, которые неразрывно связаны между собой. Однако это деление условное [5]. Между тем, при исследовании гемостаза лабораторным методом отдельно исследуют параметры коагулограммы и тромбоцитарного звена. Такое разделение не дает возможности оценить свертывающую систему крови в целостности. Задача классических тестов – дать информацию о работе отдельных процессов и структур системы свертывания крови, а также дать возможность оценить эффективность терапии. Образцом для исследования коагуляционного гемостаза с применением таких тестов служит плазма крови. Зачастую могут получиться разрозненные данные, которые очень трудно соединить в единую картину. Поэтому оптимальным методом контроля состояния системы гемостаза, особенно в период родов и раннем послеродовом периоде, является тромбоэластография.

Тромбоэластография (ТЭГ) является интегральным тестом оценки системы гемостаза и как метод исследования, позволяет увидеть и оценить работу всех звеньев свертывающей системы крови – плазменное, тромбоцитарное и систему фибринолиза. Полученные данные о времени образования сгустка, скорости его роста, величине, вязко-эластических свойств тромба и растворении сгустка в процессе фибринолиза лежат в основе оценки всех ключевых моментов в системе гемостаза. Особенно важно проведение ТЭГ при угрозе развития критических состояний и осложнений. Обследование при физиологическом течении беременности должно быть обосновано [4].

Во время исследования используется цельная кровь, которая не требует дополнительной подготовки. Кровь набирается в пробирку с цитратом натрия, важно набрать кровь строго до метки для соблюдения точного соотношения цитрат: общий объем пробы = 1:10 (1 часть цитрата на 9 частей крови). В среднем выполнение теста занимает 30 минут, отличается простотой и экономией времени.

В результате анализа, после компьютерной обработки описание жизненного цикла тромба принимает вид характерной кривой – тромбоэластограммы

(рис. 1). Кривую описывают порядка 20 показателей, основные из которых:

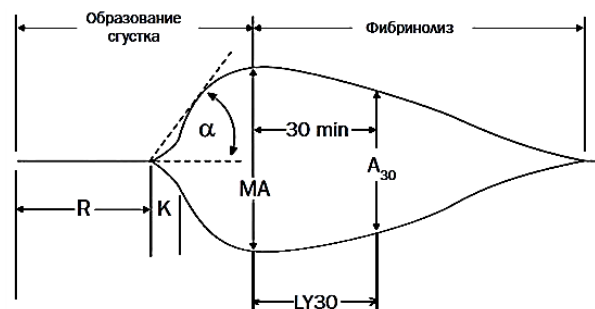


Рис. 1. Схема тромбоэластограммы

R (reaction time) – время (в мин) реакции, от старта теста до появления признаков тромбообразования, отражает образование тромбопластина и тромбина определяется по расстоянию (в мм) от начала записи до достижения амплитуды 2 мм; так, удлинение происходит при отсутствии или снижении факторов свертывания и указывает на гипокоагуляцию, в то время, как укорочение *R* характерно для гиперкоагуляции.

K – время (в мин) начала образования сгустка, определяется по расстоянию (в мм) от конца *R* до амплитуды записи в 20 мм. Отражает уровень фибриногена. Чем короче будет время *K*, тем активнее запускается тромбообразование, а тромб плотнее. Увеличение *K* предполагает снижение фибриногена (гипокоагуляция), и наоборот, укорочение *K* отражает гиперфибриногемию (гиперкоагуляция).

SP (split point time) – время до точки, в которой линии начинают отклоняться друг от друга, характеризует время образования первых фибриновых нитей.

A угол (*angel*) угол, построенный по касательной к тромбоэластограмме из точки начала образования сгустка. Отображает скорость роста фибриновой сети и её структурообразование (увеличение прочности сгустка). Характеризует активность фибриногена.

MA – максимальная амплитуда кривой, характеризует максимум динамических свойств соединения фибрина и тромбоцитов посредством гликопротеина *GPIIb/IIIa* и отображает максимальную прочность сгустка. На 80% *MA* обусловлена количеством и свойствами (способностью к агрегации) тромбоцитов, на 20% – количеством образовавшегося фибрина. Низкий уровень *MA* указывает на количественный или функциональный дефицит тромбоцитов.

G – это так называемая сила сгустка, вычисляемая на основе максимальной амплитуды.

CI (coagulation index) – коагуляционный индекс (КИ), является производным параметром от *R*, *K*, *MA* и угла альфа, должен находиться в зоне от -3 до 3. Гиперкоагуляционное состояние определяется как КИ более +3,0, а коагулопатия – как КИ менее -3,0.

После достижения максимума сгусток начинает лизироваться (растворяться), площадь под кривой начинает уменьшаться. Эта часть кривой характеризует процесс фибринолиза. Если идет значительный фибринолиз, то кривые могут даже сойтись в одну точку.

LY30 – этот показатель показывает процентное уменьшение амплитуды через 30 минут после МА выраженное в процентах. Представляет собой характеристику процесса растворения сгустка-лизиса. Повышенное значение *LY* указывает на активированный фибринолиз [2].

Хорошо известно о физиологической тенденции к гиперкоагуляции в течение беременности. Изменения на ТЭГ также соответствуют данной тенденции. В первую очередь они касаются плотности формирующегося тромба за счет фибриногена. По данным ряда исследований показатели динамики тромбообразования (интервалы *R* и *K* тромбоэластограммы) к III триместру беременности, хотя и имеют склонность к укорочению, как правило, не выходят за предел нормальных значений вне беременности. Они занимают более короткую половину нормального интервала референсных значений. Показатель же МА в предродовом периоде может превышать стандартную норму на 15–20% [3].

Далее приведены данные мониторинга исследований системы гемостаза у беременных женщин на примере ГУЗ «Тулский областной перинатальный центр им. В.С. Гумилевской» (ГУЗ «ТОПЦ им. В.С. Гумилевской») за период 10.03.2022–10.03.2023.

В отделениях ГУЗ «Тулский областной перинатальный центр им. В.С. Гумилевской» активно используется тромбоэластография для оценки состояния и диагностики нарушений гемостаза, особенно в период родов, раннего послеродового периода, а также при развитии неотложных состояний. Исследование свертывающей системы крови проводятся на коагулометрах Sysmex CA-600 и Technology Solution 60, тромбоэластография выполняется на тромбоэластографе TEG-5000.

Всего за данный период времени было проведено 242 исследований тромбоэластографии у беременных женщин в возрасте 18–42 года, родоразрешенных в зависимости от акушерских показаний консервативным или оперативным путем. Из них лишь 100 тромбоэластограмм показывали состояние нормальной свертывающей системы. 88 результатов показывали состояние гиперкоагуляции при относительно нормальных показателях стандартной коагулограммы. 54 результата выявили состояние гипокоагуляции, при этом только у 65% обследованных женщин (35 пациенток) было выявлено снижение фибриногена при постановке стандартной коагулограммы.

На примере ниже (рис. 2) показан тромбоэластограмма отражающая гипокоагуляцию, вызванную дефицитом факторов свертывания крови. Показатель

фибриногена 1,36 г/л, ПТИ 77%, при этом АЧТВ 26,5. Показатели тромбоэластограммы: *K* 4,5 min, *R* 9.2 min, *Angle* 24 deg, *MA* 39,0 mm, *G* 3,2 d/sc, *CI* -7,6.

Таблица

Соотношение получившихся тромбоэластограмм с лабораторными показателями стандартной коагулограммы у пациенток

Показатели Стандартной коагулограммы	Нормокоагуляция (100)	Гиперкоагуляция (88)	Гипокоагуляция (54)
АЧТВ, сек	30±4	32±5	28±7
фибриноген, г/л	4,6 ±1,3	4,7±1,4	2,8 ±1,5
ПТИ %	100 ±7	104 ±15	92 ±15
тромбоциты, ×10 ⁹ /л	236 ±43	315±60	160±45
агрегация тромбоцитов, сек	17±3	15±3	24±6

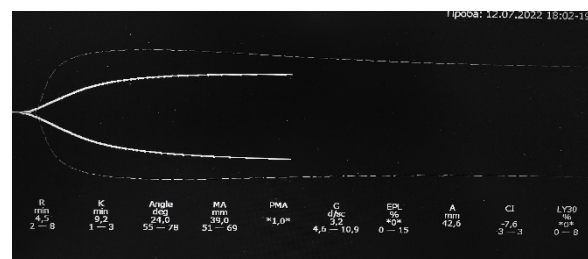


Рис. 2. Гипокоагуляция, вызванный дефицитом факторов свертывания крови

Случай гиперкоагуляции (рис. 3), при этом показатели коагулограммы находились в пределах нормы – фибриноген 4,48 г/л, ПТИ 106%, АЧТВ 30,5, агрегация тромбоцитов 14 сек. В общем анализе крови количество тромбоцитов – 543×10⁹/л, тромбоциты в мазке – 505×10⁹/л. Это четко прослеживается на тромбоэластограмме, регистрируется увеличение значения *MA* 95,0 mm, *CI* 6,2, укорочение *K* 0,9 mm.

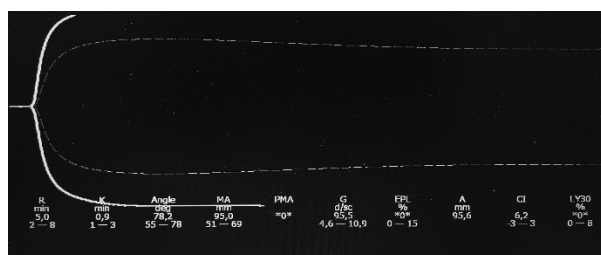


Рис. 3. Гиперкоагуляция за счет активации тромбоцитарного звена

Закключение. Тромбоэластографическое исследование, отражающее состояние свертывающей системы крови во временном интервале, является полезным функциональным методом в диагностике, лечении и корректировке назначений у пациенток высокой группы риска по кровотечению и тромбоэмболическим осложнениям. Параметры стандартной

или расширенной коагулограммы, как отдельно взятые показатели, не характеризуют динамическую систему в целом и взаимодействие различных фаз гемостаза. Тромбоэластографическое исследование отражает взаимодействие различных звеньев гемостаза в динамике, что важно в акушерской клинической практике при ведении беременных женщин с нарушениями гемостаза.

Литература / References

1. Баринов С.В., Медяникова И.В., Тирская Ю.И., Безнощенко Г.Б., Кадцына Т.В., Лазарева О.В., Чуловский Ю.И., Проданчук Е.Г., Цыганкова О.Ю., Галаянская Е.Г. Тромбоэластография в акушерской практике // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022. Т. 21, №2. С. 63–68. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-2-63-68 / Barinov SV, Medyanikova IV, Tirskaia YuI, Beznoshchenko GB, Kadtsyna TV, Lazareva OV, Chulovsky YuI, Prodanchuk EG, Tsygankova OYu, Galyanskaya EG. Tromboelastografiya v akusherskoy praktike [Thromboelastography in obstetric practice]. Vopr. ginek. akus. perinatol. 2022;21(2):63-8. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-2-63-68. Russian.
2. Буланов А.Ю. Тромбоэластография в современной клинической практике: атлас ТЭГ. Ньюдиамед, 2015 / Bulanov AY. Tromboelastografiya v sovremennoy klinicheskoy praktike: atlas TEG [Tromboelastography in modern clinical practice: atlas TEG]. Moscow: N'udiamed; 2015. Russian.

[Tromboelastografiya v sovremennoy klinicheskoy praktike. Atlas TEG]. Moscow: N'udiamed; 2015. Russian.

3. Буланов А.Ю., Прасолов Н.В., Яцков К.В. Тромбоэластография в практике анестезии и интенсивной терапии в акушерстве. Клинические рекомендации. Протоколы лечения. Москва / Bulanov AY, Prasolov NV, Yatskov KV. Tromboelastografiya v praktike anestezii i intensivnoy terapii v akusherstve. Klinicheskie rekomendatsii. Protokoly lecheniya [Thromboelastography in anesthesia and intensive care in obstetrics. Clinical guidelines. Treatment protocols]. Moscow. Russian.

4. Момот А.П., Николаева М.Г., Сердюк Г.В., Елыкомов В.А., Мамаев А.Н., Романов В.В. Оценка состояния системы гемостаза при физиологически протекающей беременности: Методические рекомендации // Российский вестник акушера-гинеколога. 2018. Т. 18, №3-2. С. 2–37 / Momot AP, Nikolaeva MG, Serdyuk GV, Elykomov VA, Mamaev AN, Romanov VB. Otsenka sostoyaniya sistemy gemostaza pri fiziologicheski protekayushchey beremennosti: Metodicheskie rekomendatsii [Evaluation of the hemostasis system in physiologically occurring pregnancy: Methodological guidelines]. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2018;18(3-2):2-37. Russian.

5. Мусинов И.М. Система гемостаза, Вестник Российской военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Санкт-Петербург, 2016. С. 167–170 / Musinov IM. Sistema gemostaza, Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii im. S.M. Kirova [The hemostasis system, Vestnik Russian Military Medical Academy named of S.M. Kirov]. St. Petersburg; 2016. Russian.

Библиографическая ссылка:

Честнова Т.В., Меркулова А.О. Тромбоэластография как интегральный метод исследования системы гемостаза и необходимость его применения в акушерской практике // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №2. С. 97–100. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-97-100. EDN NVXQNO.

Bibliographic reference:

Chestnova TV, Merkulova AO. Tromboelastografiya kak integral'nyy metod issledovaniya sistemy gemostaza i neobkhodimost' ego primeneniya v akusherskoy praktike [Thromboelastography as an integral method of hemostasis system investigation and the necessity of its application in obstetric practice]. Journal of New Medical Technologies. 2023;2:97-100. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-97-100. EDN NVXQNO. Russian.

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ УЧЕТА ИСТОРИЙ БОЛЕЗНИ ПАЦИЕНТОВ С МЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА**

Т.А. БЕРЕЖНОВА, И.П. МОШУРОВ, Е.А. ЛУНЁВА, К.С. ДЯДИНА, Н.Ю. КУЗЬМЕНКО

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения РФ, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия*

Аннотация. Рак легкого – злокачественное заболевание, которое до настоящих дней остается серьезной проблемой общественного здравоохранения с высокой смертностью и заболеваемостью во всем мире, а в частности МРЛ составляет примерно 15% всех карцином легких. Результаты фармакоэкономического анализа онкологических заболеваний позволяют планировать мероприятия по улучшению качества медицинской помощи, повышению эффективности проводимой терапии, что позволяет достигнуть увеличения уровня выживаемости пациентов с данным диагнозом. **Цель исследования** – совершенствование учета историй болезни пациентов с мелкоклеточным раком легкого для проведения фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» для оценки экономической эффективности фармакотерапии с помощью автоматизированной программы, которая будет учитывать особенности каждого пациента. **Материалы и методы исследования.** Совершенствование учета историй болезни пациентов с мелкоклеточным раком легкого для проведения фармакоэкономического анализа достигается применением современных компьютерных алгоритмов обработки данных. Для реализации этой задачи разработана программа ЭВМ (№ 2023611048 от 16.01.2023), реализующая фармакоэкономический анализ терапии пациентов с мелкоклеточным раком лёгкого различной степени тяжести в онкологических диспансерах с целью оценки экономической эффективности фармакотерапии. **Результаты и их обсуждение.** Программа предназначена для проведения фармакоэкономического анализа химиотерапии пациентов с мелкоклеточным раком лёгкого различной степени тяжести в онкологических диспансерах с целью оценки экономической эффективности фармакотерапии. Апробация программы проведена в БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер». В частности, проведена выборка пациентов, реализующая принцип формирования групп «копи-пара» по различным схемам лечения и усугубляющему течению заболевания фактору риска. **Выводы.** Таким образом, компьютерная программа совершенствует учет историй болезни пациентов с мелкоклеточным раком легкого и позволяет проводить фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность» для оценки экономической эффективности фармакотерапии, которая учитывает особенности каждого пациента. Разработанный программный модуль позволит обеспечить повышение качества медицинской помощи при существующем уровне затрат на лекарственные препараты. Учитывая различные затраты на реализацию трех применяемых схем лечения, перспективным является применение программы для фармакоэкономической оценки эффективности химиотерапии мелкоклеточного рака легкого.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, фармакоэкономика, химиотерапия, «затраты-эффективность», компьютерный модуль, автоматизированная программа.

IMPROVING THE ACCOUNTING OF CASE HISTORIES OF PATIENTS WITH SMALL CELL LUNG CANCER FOR PHARMACOECONOMICAL ANALYSIS

T.A. BEREZHNOVA, MOSHUROV I.P., E.A. LUNYOVA, K.S. DYADINA, N.YU. KUZMENKO

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Studencheskaya Str., 10, Voronezh, 394036, Russia

Abstract. Lung cancer is a malignant disease that to this day remains a serious public health problem with high mortality and morbidity worldwide, and in particular MRL accounts for approximately 15% of all lung carcinomas. The results of the pharmacoeconomical analysis of oncological diseases allow us to plan measures to improve the quality of medical care, increase the effectiveness of therapy, which allows us to achieve an increase in the survival rate of patients with this diagnosis. **The research purpose** is to improve the accounting of medical histories of patients with small cell lung cancer for conducting a cost-effectiveness pharmacoeconomical analysis to assess the cost-effectiveness of pharmacotherapy using an automated program that will take into account the characteristics of each patient. **Materials and methods.** Improving the accounting of medical records of patients with small cell lung cancer for pharmacoeconomical analysis is achieved by using modern computer algorithms for data processing. To implement this task, a computer program (No. 2023611048 of 16.01.2023) has been developed that implements a pharmacoeconomical analysis of the therapy of patients with small cell lung cancer of varying severity in oncological dispensaries in order to assess the economic effectiveness of pharmacotherapy. **Results and their discussion.** The program is designed to conduct pharmacoeconomical analysis of chemotherapy of patients with small cell lung cancer of varying severity in oncological dispensaries in order to assess the cost-effectiveness of pharmacotherapy. The program was tested at the Voronezh Regional Clinical Oncological Dispensary. In particular, a sample of patients was carried out, implementing the principle of forming "copy-pair" groups according to various treatment regimens and a risk factor aggravating the course of the disease. **Conclusions.** Thus, the computer program improves the accounting of medical histories of patients with small cell lung cancer and allows for a cost-effectiveness pharmacoeconomical analysis to assess the cost-effectiveness of pharmacotherapy, which takes into account the characteristics of each patient. The developed software module will allow improving the quality of medical care

at the existing level of drug costs. Taking into account the different costs of implementing the three treatment regimens used, it is promising to use the program for pharmacoeconomical evaluation of the effectiveness of chemotherapy for small cell lung cancer.

Keywords: small cell lung cancer, pharmacoeconomics, chemotherapy, "cost-effectiveness", computer module, automated program.

Актуальность. Рак легкого – злокачественное заболевание, которое до настоящих дней остается серьезной проблемой общественного здравоохранения с высокой смертностью и заболеваемостью во всем мире, а в частности МРЛ составляет примерно 15% всех карцином легких [5]. Рассматриваемая патология тесно связана с воздействием табачного дыма, в большей степени на население, которое курит. Как правило, пациенты имеют короткую продолжительность симптомов и часто (60–65%) метастатическое заболевание [3]. Так как стоимость лечения пациента со злокачественными новообразованиями является относительно высокой, то в последние годы фармакоэкономические исследования набирают актуальность с каждым днем. Результаты фармакоэкономического анализа онкологических заболеваний позволяют планировать мероприятия по улучшению качества медицинской помощи, повышению эффективности проводимой терапии, что позволяет достигнуть увеличения уровня выживаемости пациентов с данным диагнозом [1,2]. Фармакоэкономика приобретает все большее значение в области фармацевтики, поскольку она выходит на арену государственной политики во многих странах. Среди вариантов фармакоэкономического анализа выделяют анализы затрат-минимизации, затрат-выгод, затрат-эффективности и затрат-полезности [4].

Цель исследования – совершенствование учета историй болезни пациентов с мелкоклеточным раком легкого для проведения фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» для оценки экономической эффективности фармакотерапии с помощью автоматизированной программы, которая будет учитывать особенности каждого пациента.

Материалы и методы исследования. Совершенствование учета историй болезни пациентов с мелкоклеточным раком легкого для проведения фармакоэкономического анализа достигается применением современных компьютерных алгоритмов обработки данных. Для реализации этой задачи разработана программа ЭВМ (№ 2023611048 от 16.01.2023), реализующая фармакоэкономический анализ терапии пациентов с мелкоклеточным раком лёгкого различной степени тяжести в онкологических диспансерах с целью оценки экономической эффективности фармакотерапии. Технические требования разработанной программы: наличие среды *Microsoft Visual Studio Community 2022*, установленной платформы *NET 6.0* и *Microsoft Access Database Engine 2010*. Функционал программы обеспечивает введение данных больного, полученных в ходе обследования. В массив исходных данных включено большинство параметров, характеризующих состояние пациента, что сви-

детельствует о высокой специфичности разработанного компьютерного модуля и требует от врача-онколога внимательности при введении информации. Программный модуль выполняет автоматический расчет стоимости терапии для конкретного пациента, что в последующем будет учитываться в фармакоэкономическом анализе.

Программа обеспечивает автоматическое вычисление следующих необходимых параметров: возраст пациента; количество прожитых месяцев; прямые медицинские затраты. Проведение фармакоэкономического анализа включает в себя формирование параметров выборки пациентов из БД; выполнение алгоритмов фармакоэкономического анализа по выборке пациентов; визуализация результатов анализа в виде списка таблиц. Данные, которые вводятся о пациенте, анамнезе и его лечении, представлены на схеме (рис. 1).

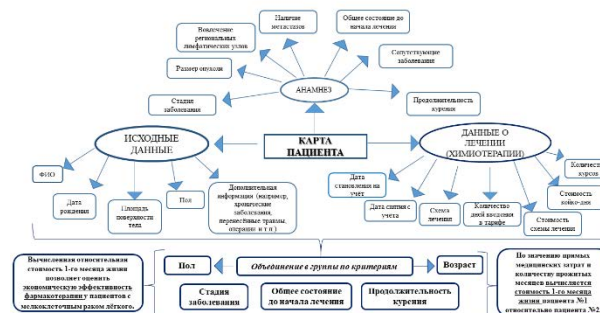


Рис. 1. Общая схема программы

Результаты и их обсуждение. Программа предназначена для проведения фармакоэкономического анализа химиотерапии пациентов с мелкоклеточным раком лёгкого различной степени тяжести в онкологических диспансерах с целью оценки экономической эффективности фармакотерапии.

При становлении пациента на учет, врач-онколог должен ввести данные о пациенте:

- Номер карты пациента в стационаре, в котором проходит лечение;
- Фамилия, имя, отчество;
- Дата рождения;
- Пол;
- Площадь поверхности тела;
- Дополнительная информация (например, хронические заболевания, перенесённые травмы, операции и т.п.).

Ввод и редактирование данных анамнеза пациента, которые врач выбирает при работе с программой, в которую включены следующие показатели (данные показатели уже заложены в программу – задача врача выбрать из предложенных):

- Стадия заболевания (0, 1(IA, IB), 2(IIA, IIB), 3(IIIA, IIIB), 4);
- Размер опухоли (T0, T1, T2, T3, T4);
- Вовлечение региональных лимфатических узлов (N0, N1, N2, N3);
- Наличие метастазов (M0 – отдаленных метастазов нет, M1 – имеются отдаленные метастазы);
- Общее состояние до начала лечения. Оценивают по 5-балльной шкале ECOG (ECOG 0 – полная активность пациента; ECOG 1 – отсутствие способности к выполнению тяжелого физического труда; ECOG 2 – осуществление амбулаторной терапии; ECOG 3 – отмечаются ограниченные возможности пациента; ECOG 4 – присвоение инвалидности);
- Сопутствующие заболевания (Сопутствующие заболевания отсутствуют, бронхиальная астма, ХОБЛ, туберкулез);
- Продолжительность курения (не курит, 1-5 лет, 6-10 лет, 11-20 лет, 21 и более лет).

Значимыми исходными данными для проведения фармакоэкономического анализа является информация о лечении (химиотерапии):

- Дата становления на учёт;
- Дата снятия с учёта;
- Схема лечения (основные схемы лечения

мелкоклеточного рака легкого заложены программу и врач-онколог выбирает подходящую для конкретного пациента);

- Количество дней введения в тарифе (зависит от выбранного курса лечения);
- Стоимость схемы лечения (затраты на лекарственные препараты);
- Стоимость койко-дня;

Количество курсов (данный показатель вводится после снятия с учета пациента).

Для проведения фармакоэкономического анализа необходимо в разделе «Анализ» главного окна программы в соответствующих полях задать критерии для поиска и выборки пациентов из БД:

- Пол;
- возраст (30-40 лет, 41-50 лет, 51-60 лет, 61 год и старше);
- стадия заболевания ((0, 1(IA, IB), 2(IIA, IIB), 3(IIIA, IIIB), 4);
- общее состояние до начала лечения (ECOG 0; ECOG 1; ECOG 2; ECOG 3; ECOG 4);
- продолжительность курения (не курит, 1-5 лет, 6-10 лет, 11-20 лет, 21 и более лет).

Алгоритм обработки и консолидации информации результатов поиска в БД, позволяет выполнить выборку пациентов, удовлетворяющих заданным критериям поиска. Пациенты, которые будут совпадать по критериям, попадают в одну группу, и затем сравниваются, так как эти пациенты, несмотря на одинаковые параметры, получают разную химиотерапию и, как следствие, имеют различную выживаемость после неё. Далее пациенты из выборки попарно сравниваются. Если очередные два пациента получали разные

схемы лечения, то для этой пары пациентов выполняется фармакоэкономический анализ:

- По значению прямых медицинских затрат и количеству прожитых месяцев вычисляется стоимость 1-го месяца жизни пациента №1 относительно пациента №2.

- Вычисленная относительная стоимость 1-го месяца жизни позволяет оценить экономическую эффективность фармакотерапии у пациентов с мелкоклеточным раком лёгкого.

По каждой паре пациентов формируется результирующая таблица, представляющая результаты анализа пар пациентов, которые выводятся списком в разделе «Анализ» главного окна программы. Фармакоэкономический анализ «затраты – эффективность» автоматически производится по формуле: $CEA = DC1 - DC2 / Ef1 - Ef2$, где CEA – показатель приращения эффективности затрат; DC1 (direct cost) – прямые медицинские и немедицинские затраты на 1 схему лечения; DC2 (direct cost) – прямые медицинские и немедицинские затраты на 2 схему лечения; Ef 1 (Effectiveness of treatment) – эффективность лечения 1 схемой химиотерапии; Ef 2 (Effectiveness of treatment) – эффективность лечения 2 схемой химиотерапии.

На рис. 2 представлена автоматизированная программа с полученными данными.

Пациент	ИД	Фамилия	Имя	Дата рождения	Дата начала заболевания	Дата начала лечения	Дата окончания лечения	Стоимость лечения, руб.	Стоимость койко-дня, руб.	Стоимость 1 месяца жизни, руб.
001	001	Иванов	Игорь	1961-01-15	2012-01-15	2012-01-15	2012-01-15	10000	1000	11000
002	002	Петров	Сергей	1961-01-15	2012-01-15	2012-01-15	2012-01-15	10000	1000	11000

Пациент	ИД	Фамилия	Имя	Дата рождения	Дата начала заболевания	Дата начала лечения	Дата окончания лечения	Стоимость лечения, руб.	Стоимость койко-дня, руб.	Стоимость 1 месяца жизни, руб.
Пациент 001	001	Иванов	Игорь	1961-01-15	2012-01-15	2012-01-15	2012-01-15	10000	1000	11000
Пациент 002	002	Петров	Сергей	1961-01-15	2012-01-15	2012-01-15	2012-01-15	10000	1000	11000

Рис. 2. Главное окно программы: показаны данные о пациенте и результаты анализа

Апробация программы проведена в БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер». В частности, проведена выборка пациентов, реализующая принцип формирования групп «копи-пара» по различным схемам лечения и усугубляющему течение заболевания фактору риска. Примером реализации программного модуля, является обработка данных по пациентам, входящим в группу риска по фактору курения и входящие в одну группу по возрасту. Критерии, по которым оценивались пациенты в базе данных, вошедшие в одну «копи-пару» – пол (мужчины), возраст (61 год и старше), стадия заболевания – (IIIA, IIIB), общее состояние до начала лечения (ECOG 1) и продолжительность курения (11-20 лет). Анализ выживаемости пациентов, получавших разные схемы, показал, что пациент, проходивший схему лечения этопозид 100-

120 мг/м² в 1-3-й дни + карбоплатин AUC 4-6 в 1-й день прожил на 5 месяцев дольше, чем пациент, получавший схему этопозид 100 мг/м² в 1-3-й дни + цисплатин 100 мг/м² в 1-й день и стоимость 1 месяца жизни этого пациента составила 24488р, таким образом продление жизни в денежном эквиваленте составила 24488×5= 122440р. Результаты исследования показывают, что применение химиотерапии с различной стоимостью лечения, показывают различные результаты выживаемости, следовательно, более дорогая схема позволяет продлить жизнь пациента с умеренной стоимостью месяца сохраненной жизни.

Выводы. Таким образом, компьютерная программа совершенствует учет историй болезни пациентов с мелкоклеточным раком легкого и позволяет проводить фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность» для оценки экономической эффективности фармакотерапии, которая учитывает особенности каждого пациента. Разработанный программный модуль позволяет обеспечить повышение качества медицинской помощи при существующем уровне затрат на лекарственные препараты. Результаты применения алгоритма обработки исходных данных направлены на оптимизацию используемого в диспансере ассортимента лекарственных средств для терапии больных мелкоклеточным раком легкого. Учитывая различные затраты на реализацию трех применяемых схем лечения, перспективным яв-

ляется применение программы для фармакоэкономической оценки эффективности химиотерапии мелкоклеточного рака легкого.

Литература / References

1. Авксентьева М.В. Фармакоэкономика в онкологии: предпосылки, состояние и перспективы стандартизации онкологической помощи // Злокачественные опухоли. 2012. Т. 2, №2. С. 35–37 / Avksent'eva MV. Farmakoeconomika v onkologii: predposylki, sostoyanie i perspektivy standartizatsii onkologicheskoy po-moshchi [Pharmacoeconomics in oncology: prerequisites, state and prospects of standardization of oncological care]. Zlokachestvennye opukholi. 2012;2(2):35-7. Russian.
2. Чернов Ю.Н. Фармакоэкономический анализ в многопрофильном стационаре // Прикладные информационные аспекты медицины. 2008. Т. 11, № 2. С. 101–106 / Chernov YuN. Farmakoeconomicheskii analiz v mnogoprofil'nom statsionare [Pharmacoeconomical analysis in a multidisciplinary hospital]. Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny. 2008;11(2):101-6. Russian.
3. Bernhardt E.B., Jalal S.I. Small Cell Lung Cancer // Cancer Treat Res. 2016. Vol. 170. P. 301–322. DOI: 10.1007/978-3-319-40389-2_14 / Bernhardt EB, Jalal SI. Small Cell Lung Cancer. Cancer Treat Res. 2016;170:301-22. DOI: 10.1007/978-3-319-40389-2_14.
4. Brown G.C., Brown M.M. Value-Based Medicine and Pharmacoeconomics // Dev Ophthalmol. 2016. Vol. 55. P. 381–390. DOI: 10.1159/000431205 / Brown GC, Brown MM. Value-Based Medicine and Pharmacoeconomics. Dev Ophthalmol. 2016;55:381-90. DOI: 10.1159/000431205.
5. Wang Y., Zou S., Zhao Z., Liu P., Ke C., Xu S. New insights into small-cell lung cancer development and therapy // Cell Biol Int. 2020. Vol. 44, №8. P. 1564–1576. DOI: 10.1002/cbin.11359 / Wang Y, Zou S, Zhao Z, Liu P, Ke C, Xu S. New insights into small-cell lung cancer development and therapy. Cell Biol Int. 2020;44(8):1564-76. DOI: 10.1002/cbin.11359.

Библиографическая ссылка:

Бережнова Т.А., Мошуров И.П., Лунёва Е.А., Дядина К.С., Кузьменко Н.Ю. Совершенствование учета историй болезни пациентов с мелкоклеточным раком легкого для проведения фармакоэкономического анализа // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №2. С. 101–104. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-101-104. EDN EUVNJT.

Bibliographic reference:

Berezhnova TA, Moshurov IP, Lunyova EA, Dyadina KS, Kuzmenko NYu. Sovershenstvovanie ucheta istoriy bolezni patsientov s melkokletochnym rakom legkogo dlya provedeniya farmakoeconomicheskogo analiza [Improving the accounting of case histories of patients with small cell lung cancer for pharmacoeconomical analysis]. Journal of New Medical Technologies. 2023;2:101-104. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-101-104. EDN EUVNJT. Russian.

**ОСПА ОБЕЗЬЯН: ТРЕВОЖНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ
(обзор литературы)**

Т.В. ЧЕСТНОВА, А.С. ПОДШИБЯКИНА

*ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
пр. Ленина, д. 92, г. Тула, 300012, Россия*

Аннотация. Актуальность проблемы. В последнее время информация о вспышках, казалось бы, забытых заболеваний, а также заболеваний, уровень которых долгое время оставался на достаточно небольшом и стабильном уровне стала звучать все чаще. В совокупности с проблемами инфицирования *Coronavirus Disease – 2019*, вызванными штаммами уже известными («Альфа», «Бета», «Гамма», «Дельта» «Эта», «Йота», «Каппа», «Лямбда», «Омикрон» и другие) и новыми («Арктур»), сообщения о всплесках заболеваемости корью, холерой, острыми гепатитами, гонококковой инфекцией и сифилисом являются поводом к тревоге. В конце июля 2022 года в седьмой раз с момента создания системы оповещения в 2005 году, Всемирная организация здравоохранения объявила о чрезвычайной ситуации в области здравоохранения во всем мире. Поводом к такому шагу стала вспышка оспы обезьян, причем наибольшую угрозу распространение болезни представляет в странах Европы. На сегодняшний день данных о механизмах и способах передачи вируса обезьяньей оспы, патогенезе недостаточно в силу того, что изучение инфекции в основном на экспериментальных моделях. Между тем, опасность реальна, необходимо актуализировать имеющиеся наработки и расширить исследование вируса оспы обезьян, обеспечить четко выстроенную систему профилактических мер, в первую очередь в эндемичных странах Африканского континента. **Цель исследования** – проведение на основе имеющихся данных анализа эволюции распространения и механизмах передачи вируса оспы обезьян, *Monkeypox virus*, данных о эпидемиологической характеристике, специфичности патогенеза, разработанных мерах специфической профилактики заболевания. **Материалы и методы исследования.** Анализ данных литературных источников. **Результаты, их обсуждение и выводы.** Охарактеризованы известные на настоящий момент специфичные черты патогенеза вируса оспы обезьян, выявлена необходимость расширения мер эпиднадзора, проведения исследований и вакцинации на Африканском континенте, напрямую коррелирующие с распространением инфекции в неэндемичных странах.

Ключевые слова: оспа обезьян, поксвирус, профилактика, инфицирование, вспышка, неэндемичные страны, вакцинация, эпиднадзор, иммунитет.

**MONKEYPOX: AN ALARMING EVOLUTION
(literature review)**

T.V. CHESTNOVA, A.S. PODSHIBIAKINA

Tula State University, Medical Institute, Lenin av., 92, Tula, 300012, Russia

Abstract. Relevance of the problem. Recently, information about outbreaks of seemingly forgotten diseases, as well as diseases whose level has remained at a fairly small and stable level for a long time, has become more frequent. Together with the problems of infection with *Coronavirus Disease – 2019* (COVID-19) caused by strains already known ("Alpha", "Beta", "Gamma", "Delta", "Eta", "Iota", "Kappa", "Lambda", "Omicron" and others) and new ("Arcturus"), reports of outbreaks of measles, cholera, acute hepatitis, gonococcal infection and syphilis are a cause for alarm. At the end of July 2022, for the seventh time since the creation of the alert system in 2005, the World Health Organization declared a worldwide health emergency. The reason for this step was the outbreak of smallpox monkeys, and the greatest threat to the spread of the disease is in Europe. To date, there is insufficient data on the mechanisms and methods of transmission of the Monkeypox virus, pathogenesis due to the fact that the study of infection is mainly based on experimental models. Meanwhile, the danger is real, it is necessary to update the existing developments and expand the study of the Monkeypox virus, to ensure a well-structured system of preventive measures, primarily in the endemic countries of the African continent. **The purpose of the study** – analysis of the evolution of the spread and transmission mechanisms of the Monkeypox virus, data on epidemiological characteristics, specific pathogenesis, developed measures of specific disease prevention based on available data. **Research materials and methods.** Analysis of data from literary sources. **Results, discussion and conclusions.** The currently known specific features of the pathogenesis of the smallpox virus are characterized, the need to expand surveillance measures, research and vaccination on the African continent, which directly correlate with the spread of infection in non-endemic countries, is revealed.

Keywords: monkeypox virus, «mpox», poxvirus, prevention, infection, outbreak, non-endemic countries, vaccination, surveillance, immunity.

23 июля 2022 года генеральный директор *Всемирной организации здравоохранения* (ВОЗ) Тедрос Адханом Гебрейесус на внеочередном заседании организации объявил вспышку оспы обезьян чрезвычайной ситуацией в области здравоохранения во всем мире. К этому времени было выявлено уже около 17 тысяч случаев заражения оспой обезьян, при этом

наибольшую угрозу распространение болезни представляет в странах Европы. На серьезность сложившейся ситуации указывает тот факт, что с момента создания системы оповещения в 2005 году, это седьмой раз, когда ВОЗ объявляет «Чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения, имеющую международное значение». С 1 января 2022 по

20 апреля 2023 года лабораторно подтверждены 65353 случаев заражения и 20 летальных исходов в 111 странах, большинство в Северной Америке. В России первый случай заражения оспой обезьян выявили 12 июля 2022 года. Заболевание обнаружили у молодого человека, вернувшегося из поездки по странам европейского континента [27]. На 20 апреля 2023 года общее количество заболевших оспой обезьян в России составляет два человека [6].

Оспа обезьян – острое зоонозное природно-очаговое вирусное заболевание, протекающее с интоксикацией, лихорадкой, высыпаниями папулезно-везикулезно-пустулезного характера на коже и слизистых оболочках [8].

Вирус оспы обезьян, *Monkeypox virus (MPVX)*, принадлежит к семейству *Poxviridae*, подсемейству *Chordopoxvirinae* (вирусы оспы позвоночных), роду *Orthopoxvirus*. Поксвирусы – крупные ДНК-содержащие вирусы, вирионы которых видны при специальных методах окраски в виде элементарных телец Пашена (окраска серебрением по Морозову) (рис. 1). Геном вириона – двунитевая линейная ДНК с ковалентно загнутыми концами [1,7,11]. На рисунке представлена микрофотография вируса оспы обезьян.

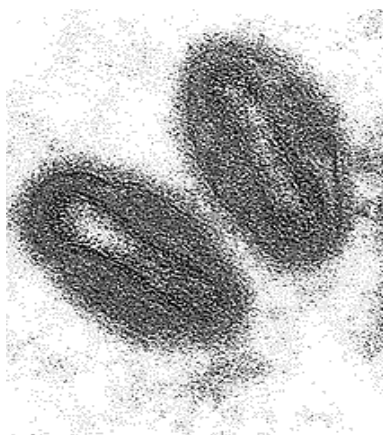


Рис. 1. Микрофотография вируса оспы обезьян [29]

На основании филогенетического анализа полинуклеотидных последовательностей выделены две генетические клады вируса оспы обезьян: центральноафриканская (бассейн реки Конго) и западноафриканская. Вирус центральноафриканской клады характеризуется более тяжелым протеканием болезни и большей заразностью. Границей между двумя кладами принято считать территорию Камеруна – единственной страны, где наблюдаются случаи заражения вирусом оспы обезьян обеих клад [17]. Впервые вирус был выявлен из пустул заболевших в Копенгагене яванских макак, *Macacus cynomolgus*, завезенных из Сингапура в 1958 году. Первый случай заболевания человека зарегистрирован 1 сентября 1970 года у девятилетнего мальчика в Демократической Республике Конго, где натуральная оспа была искоренена в 1968 г. С 1970 г. случаи заражения человека оспой обезьян были зарегистрированы в одиннадцати аф-

риканских странах: Бенине, Камеруне, Центральноафриканской Республике, Демократической Республике Конго, Габоне, Кот-д'Ивуаре, Либерии, Нигерии, Республике Конго, Сьерра-Леоне и Южном Судане [5,11,20]. За пределами Африки первая вспышка оспы обезьян отмечена в 2003 г. в США (70 случаев) из-за контакта с зараженными домашними луговыми собачками, которые содержались вместе с ввезенными из Ганы гамбийскими крысами и сонями. Случаи инфицирования оспой обезьян были зарегистрированы у прибывших из Нигерии в Израиль (сентябрь 2018 г.), Великобританию (сентябрь 2018 г., декабрь 2019 г., май 2021 г. и май 2022 г.), Сингапур (май 2019 г.) (рис. 2) и США (июль и ноябрь 2021 г.). Распространение вируса обезьяньей оспы в 2022-2023 году на территории неэндемичных стран вызвано штаммом, относящимся к западноафриканской кладе и имеющим меньший уровень заразности и летальности.



Рис. 2. Количество подтвержденных, вероятных и / или возможных случаев оспы обезьян в период с 2010 по 2019 год [21]



Рис. 3. Карта распространения оспы обезьян в мире [6]

В 2023 году большинство случаев заболевания зарегистрировано в странах Северной и Южной Америки (рис. 3).

По СанПин 3.3686 - 21 «Санитарно – эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» вирус *MPVX* относится к патогенным биологическим агентам I группы патогенности [16,18,29]. Вирус оспы обезьян стал самым опасным для человека среди ортопоксвирусов после победы над натуральной оспой в 1980 году. Возможно, массовая вакцинация против натуральной оспы сдерживала данный вариант болезни.

Характерной особенностью вирусов семейства *Poxviridae* является их высокая устойчивость к факторам внешней среды. Так, они сохраняют жизнеспособность в течение нескольких месяцев в корочках и чешуйках с оспин, в засохшем экссудате, хотя в жид-

кой взвеси инактивируются за 1–5 минут при температуре 70–100°C [3,9]. Малое количество публикаций результатов исследования патогенеза и патологической анатомии оспы обезьян – причина изучения инфекции в основном на экспериментальных моделях, что указывает на приоритетность увеличения исследований заболевания в складывающийся обстановке.

Системное поражение внутренних органов (в основном, легких) и подавление работы иммунной системы – основа патогенеза оспы обезьян. Уникальность вируса *MPVX* заключается в реализации механизмов виромаскирования, виротрансдукции и вироимикрии [3,10,13,19].

Виромаскирование приводит к блокаде презентации вирусных агентов клетками иммунной системы, а также к подавлению экспрессии рецепторов в ходе реализации специфического иммунного ответа. Корреляция с системным поражением органов объясняется подавлением экспрессии антигенов 1 класса системы *Human leukocyte antigen (HLA)* главного комплекса гистосовместимости, *Major histocompatibility complex (MHC)*, что ведет к блокаде первичных реакций специфического иммунного ответа и активации клеток натуральных киллеров. При виротрансдукции вирус-специфические белки оказывают воздействие на сигнальную систему интерферонов и работу митохондрий, активируя при этом процессы апоптоза клеток иммунной системы. Способность к вироимикрии ортопоксвирусов превосходит таковую у всех известных вирусов. Проявляется экспрессией рецепторов, мимикрирующих под рецепторы клеток-мишеней организма хозяина, а также продуцированием вирокинов – точных копий клеточных цитокинов. Вероятно, вирусный гомолог рецептора γ -ИФН (кодируется геном B8R ДНК поксвирусов) выполняет главную роль в патогенезе заболевания. Геном вируса оспы обезьян также кодирует гомологи клеточных рецепторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), способных связывать молекулы ФНО α и тем самым блокировать его противовирусное действие. Видимо, в эволюции этого семейства вирусов селекция штаммов, устойчивых к ФНО α , играла основную роль, так как у поксвирусов имеется большое количество гомологов рецепторов ФНО α . Поксвирусы кодируют и ряд белков, блокирующих активацию факторов системы комплемента, как по классическому, так и по альтернативному пути, что вносит значительный вклад в патогенность данного семейства [3,23,24].

Первичным очагом размножения вируса у человека являются клетки мелких бронхов и бронхиол, далее в патологический процесс вовлекаются легкие. Затем вирус проникает в регионарные лимфатические узлы и размножается в них, далее проникает в кровь и быстро удаляется фагоцитарными клетками внутренних органов, богатых ретикулоэндотелием. Размножение вируса в пораженных клетках приводит ко второй волне вирусемии в конце инкубационного периода или в начале заболевания, при этом возбудитель из крови проникает в эпителий кожи, слизистые оболочки верхних дыхательных путей и внутренних органов. Тропизм

вируса к тканям эктодермального происхождения ведет к тому, что в них, как и в коже и слизистых оболочках, развиваются специфические изменения в виде гидropической (баллонной) дистрофии, отека и воспалительной инфильтрации. При тяжелой форме присоединяется синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, она сопровождается развитием синдрома полиорганной недостаточности и соответствует понятию вирусный сепсис и септический шок [2,4].

В настоящее время естественный резервуар вируса не выявлен, однако с большой долей вероятности им выступают грызуны. Ранее считалось, что основным источником вируса оспы обезьян для человека являются животные, а риск передачи инфекции от человека к человеку низкий. Однако быстрое распространение заболевания в 2022 году на территории многих неэндемичных стран говорит о том, что основным источником инфекции в настоящее время является человек. Основные механизмы передачи инфекции **от человека к человеку** – воздушно-капельный и контактно-бытовой (при тесном контакте с кожными поражениями инфицированного или предметами, недавно загрязненными вирусными частицами). Возможно также инфицирование через плаценту, а также во время родов, или после при контакте с кожей. Возможность передачи вируса половым путем усиленно обсуждается. Причиной тому стала информация, что вспышка в Европе началась среди гомосексуальных мужчин, а это – повод заподозрить способность обезьяньей оспы передаваться половым путем. Однако вирусологи считают, что это, вероятнее, совпадение – для заражения нужен прежде всего длительный близкий контакт, который как раз возникает при интимной близости. Инфицированный человек опасен для окружающих с момента возникновения симптомов и до полного исчезновения корочек (в среднем около 3 недель). Особенно опасны элементы сыпи, струпья, биологические жидкости (кровь, выделения из элементов сыпи, слюна) [3,11]. Наибольшему риску подвергаются лица, бывшие в тесном физическом контакте с больным до поры, пока у него наблюдались симптомы. Эпидемиологическое значение лиц с бессимптомным течением заболевания в передаче инфекции пока не установлено [3,4,15,29].

Передача MPXV от животного человеку происходит при контакте с пораженной кожей, слизистыми оболочками и биологическими жидкостями инфицированного животного (укус, ослюнение или царапина, разделка дичи, употребление термически необработанных продуктов, изготовленных из зараженных животных). На сегодняшний день нет подтверждения фактов заражения вирусом оспы обезьян домашних животных (коты, собаки, коровы) [3,14,23,30].

Клинические проявления оспы обезьян у человека схожи с таковыми натуральной оспы, и аналогичны картинам дискретной, полусливной и сливной форм натуральной оспы. Реже встречается геморрагическая форма, которая, как правило, летальна [2].



Рис. 4. Обширные папуло-пустулезные высыпания от оспы обезьяны с образованием корки и рубца [22]

Если признаки типичной инфекции оспы обезьян обычно включают лимфаденопатию, то настоящая вспышка показала, что заболевание может протекать атипично, без лихорадки, сыпи, иногда только с асинхронными внешне поражениями кожи [12].

Показатели летальности во время вспышек варьировались от 1% до 10%, причем смертельные случаи фиксировались в основном среди молодых людей и детей. Особенно те, у кого, Риск тяжелой формы инфекции больше подвержены заболевшие с иммуносупрессией. Клиническим признаком, отличающим оспу обезьян от натуральной, является лимфаденопатия, которая наблюдается у 90% пациентов. Предыдущая вакцинация против оспы обеспечивает определенную перекрестную защиту от оспы обезьян и изменяет клиническую картину в сторону более легкого течения заболевания. С 1980 по 1990 годы первичные случаи заболевания у людей все чаще наблюдались среди тех, кто никогда не был вакцинирован против оспы. По сравнению с вакцинированными, клиническая картина, описанная для невакцинированных, была более тяжелой, с более интенсивной и плеоморфной сыпью и более высокой смертностью. Специфического лечения оспы обезьян не существует. Основными рекомендациями остаются поддерживающая терапия, симптоматическое лечение и лечение вторичных бактериальных инфекций [22].

Профилактика распространения МРХВ в эндемичных районах является весьма сложной задачей и заключается в том, чтобы избегать любых контактов с грызунами и приматами, а также ограничивать прямое воздействие крови и недостаточно приготовленного мяса. Усилия по прекращению торговли мясом диких животных и потребления диких животных чрезвычайно сложны как с культурной, так и с экономической точки зрения, поскольку это мясо может быть единственным источником белка, доступным для беднейших слоев населения. Сложившаяся ситуация по распространению оспы обезьян возвращает мировое сообщество к необходимости усиления профилактических мер. Всемирная организация здравоохранения основной стратегией профилактики данного заболевания считает повышение осведомленности о факторах риска и о мерах ограничения контакта

с вирусом. Что касается специфической профилактики, доступной для населения вакцины против этого вируса пока нет, но исследования показали, что эффективность прививки от натуральной оспы для профилактики перекрестной защиты от заражения оспой обезьян составляет около 85%. Центры по контролю и профилактике заболеваний рекомендуют вакцинацию против оспы в течение двух недель, в идеале до четырех дней, после длительного незащищенного контакта с больным животным или человеком с подтвержденным заболеванием.

В 1980 году Глобальная комиссия по сертификации ликвидации оспы (Global Commission for the Certification of Smallpox Eradication (GCSE)) продолжала определять оспу обезьян как угрозу общественному здравоохранению, рекомендуя продолжить программу эпидемиологического, экологического и эпиднадзора за оспой обезьян. Но конце кампании по искоренению оспы GCSE заявила, что вакцинация против оспы для предотвращения оспы обезьян больше не оправдана, так как на перекрестный защитный иммунитет нельзя было долго полагаться из-за прекращения прививок. Оглядываясь назад, можно сказать, что это решение, возможно, было ошибкой. Экспериментальные исследования на обезьянах показали, что иммунизация вакциной против оспы обеспечивает перекрестную защиту от оспы обезьян. Исследования показали, что риск заражения оспой обезьян в 5,2 раза ниже, у вакцинированных, чем среди не привитых (0,78 против 4,05 на 10 000). [22].

Генеральный директор ВОЗ в докладе четвертого совещания Комитета Международных медико-санитарных правил 9 февраля 2023 г. указал на необходимость обеспечения устойчивых усилий по эпиднадзору, профилактике, лечению и вакцинации всех нуждающихся.

В руководстве ВОЗ для всех государств мира предлагаются рекомендации по проведению санитарных мероприятий, обмену информацией, предупреждению об опасности и/или нежелательности поездок, профилактике инфекции и борьбе с ней, а также глобальной координации принимаемых мер. Во время вспышки распространение вируса оспы обезьян можно контролировать путем карантина (по крайней мере, в течение 6 недель с даты последнего контакта) инфицированных животных и отслеживания их контактов. Соблюдение конкретных инструкций местных и международных органов общественного здравоохранения являются обязательными. Повышение осведомленности и принятие мер (адекватные решения, медицинский персонал, отбор проб, наблюдение, просвещение) как местными, так и международными органами власти имеют первостепенное значение [22].

Прекращение программы вакцинации против оспы создало экологическую брешь, в результате чего все большая часть населения имеет либо ослабевающий, либо отсутствующий иммунитет к МРХВ. Такое развитие событий может еще больше увеличить риск распространения вируса как от животного к человеку, так и от человека к человеку. Живые аттенуированные

вакцины против вируса первого поколения, хранящиеся для экстренных целей во многих странах не используются из-за серьезных побочных реакций. После возобновления в 2002 году Министерством обороны США программы широкомасштабных прививок от оспы из-за предполагаемой угрозы биологической войны, 540 824 военнослужащих были вакцинированы штаммом вакцины “DryVax”, разработанным Нью-Йоркским городским советом здравоохранения. Препарат был получен путем заражения кожи телят штаммом *NYCBH* в качестве семенного вируса. Среди наиболее часто фиксированных осложнений называются миоперикардит и поствакцинальный энцефалит [22].

В настоящее время иммунобиологические препараты для специфической профилактики *MPXV* в Российской Федерации не зарегистрированы. Для профилактики натуральной оспы зарегистрированы и рекомендованы Федеральным центром гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора следующие вакцины отечественного производства:

- вакцина оспенная эмбриональная живая «ТЭОВак» (ПУ №Р N001 038/01, NP №001038/02) в качестве препарата, предназначенного для ревакцинации в рамках подготовки к возможным биотеррористическим актам, а также в случае появления натуральной оспы на территории РФ;

- вакцина оспенная живая (ПУ №Р N001141/01), может применяться для вакцинации (ревакцинации) лиц, работающих с вирусами осповакцины и оспы животных, патогенными для человека;

- вакцина оспенная инактивированная «ОспаВир» (ПУ №ЛСР-005198/08), может применяться для детей с двухлетнего возраста, подростков и взрослых [3].

Использование в настоящее время живых противооспных вакцин вызывает осложнения у 25% привитого населения. В связи с этим разработана вакцина третьего поколения – *Invamune (Bavarian Nordic, Германия)*, которая не дает серьезных поствакцинальных осложнений. Разработанная в сотрудничестве с правительством США, вакцина была одобрена для иммунизации против оспы Европейской комиссией, в Канаде и США, где впоследствии препарат также был одобрен для использования при обезьяньей оспе [2]. В 2007 году *Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, U.S. Food and Drug Administration (FDA)* была одобрена лицензированная вакцина второго поколения *ACAM2000*, а 26 июля 2022 года – одобрено дополнение к лицензии на биологические препараты для вакцины *JYNNEOS* для предотвращения оспы и оспы обезьян. *FDA* завершило оценку необходимой информации для подтверждения качества продукта и определило, что вакцина соответствует его стандартам качества [25].

Режим чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения дает ясно понять всему мировому сообществу, что необходимо дать отпор оспе обезьян на международном уровне: расширить меры эпиднадзора, провести в африканских и амери-

канских странах тестирование на вирус, а также выделить достаточное финансирование на проведение исследований и вакцинации. В течение пятидесяти лет оспа обезьян практически «хозяйничала» в Африке без должного контроля, что и привело к сложившейся тревожной ситуации. Появление вспышек оспы обезьян в неэндемичных странах подчеркивает глобальную актуальность этой болезни. Усиление эпиднадзора и выявление случаев оспы обезьян являются важными инструментами для понимания постоянно меняющейся эпидемиологии этого вновь возникающего заболевания, представляющего растущую угрозу общественному здравоохранению.

Комитет Международных медико-санитарных правил на последнем совещании отметил, что в сокращении числа случаев заболевания на сегодняшний день и масштабов его международной передачи достигнут определенный прогресс, но сохраняется ряд факторов, вызывающих озабоченность, таких, как продолжающаяся передача инфекции в некоторых регионах, нехватка фактических данных об эффективности вакцин, потенциальный сдвиг в некоторых странах в сторону наиболее маргинализированных групп населения, имеющих малый доступ к профилактическим мерам и лечению. В связи с этим, было решено сохранить режим чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, были изданы расширенные Временные рекомендации ВОЗ в отношении вспышки оспы обезьян в нескольких странах [21]. Согласно Стратегического плана обеспечения готовности к оспе обезьян рекомендовано сделать акцент на три основные стратегические цели: прекращение передачи инфекции от человека к человеку, защита уязвимых групп риска и сведение к минимуму зоонозной передачи [28].

Литература / References

1. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии: Учебное пособие для студентов медицинских ВУЗов. Под ред. А. А. Воробьева, А. С. Быкова. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 236 с. / Atlas po meditsinskoy mikrobiologii, virusologii i immunologii: Uchebnoe posobie dlya studentov meditsinskikh VUZov. Pod red. A. A. Vorob'eva, A. S. Bykova [Atlas of Medical Microbiology, Virology and Immunology: A Textbook for Medical Students. Edited by A. A. Vorobyov, A. S. Bykov]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2003. Russian.
2. Борисевич С.В., Логинова С.Я., Кротков В.Т., Терентьев А.И. Оспа обезьян // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2015. №1. С. 59–65 / Borisevich SV, Loginova SYa, Krotkov VT, Terent'ev AI. Ospa obez'yan [Monkeypox]. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye. 2015;1:59–65. Russian.
3. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение оспы обезьян. 2022. URL: <https://remedium.ru/upload/medialibrary/e1c/b1mf53tcvjf6kk1p73839htelh8znsiv/Vmr-ospa-obezjan-2022.pdf> (дата обращения 01.04.2023) / Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie ospy obez'yan [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of monkeypox]. 2022. Available from: <https://remedium.ru/upload/medialibrary/e1c/b1mf53tcvjf6kk1p73839htelh8znsiv/Vmr-ospa-obezjan-2022.pdf> (cited 01.04.2023). Russian.
4. Гаврилова Е.В., Максюттов Р.А., Щелкунов С.Н. Ортопоксвирусные инфекции: эпидемиология, клиника, диагностика (обзор) // Проблемы особо опасных инфекций. 2013. № 4. С. 82–88 / Gavrilova EV, Maksyutov RA, Shchelkunov SN. Orthopoxvirus infections: epidemiology, clinic, diagnosis (review). Problemy osobo opasnykh infektsiy. 2013;4:82–8. Russian.
5. Жукова Н.В., Ицкова Е.А., Крючкова О.Н., Костюкова Е.А., Лутай Ю.А., Ульченко И.Г. Оспа обезьян. Бояться ли России новой

эпидемии? // Крымский терапевтический журнал. 2022. № 3. С. 64–68 / Zhukova NV, Itskova EA, Kryuchkova ON, Kostyukova EA, Lutay YuA, Ul'chenko IG. Ospa obez'yan. Boyat'sya li rossii novoyu epidemiy? [Monkeypox. Should Russia be afraid of a new epidemic?]. Krymskiy terapevticheskiy zhurnal. 2022;3:64–8. Russian.

6. Оспа обезьян. URL: <https://ospaobezyan-control.ru/rossiya> (дата обращения 20.04.2023) / Monkeypox. Available from: <https://ospaobezyan-control.ru/rossiya> (accessed 20.04.2023). Russian.

7. Панова М.В., Павлова Т.С., Павлюченко А.А., Юминова Н.В. Оспа обезьян. Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации. Сборник материалов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Электрогорск-Орехово-Зуево, 2022. С. 193–198 / Panova MV, Pavlova TS, Pavlyuchenko AA, Yuminova NV. Ospa obez'yan. Perspektivy vnedreniya innovatsionnykh tekhnologiy v meditsine i farmatsii. Sbornik materialov IX Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem [Monkeypox. Prospects for the introduction of innovative technologies in medicine and pharmacy. Collection of materials of the IX All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation]. Elektrogorsk-Orekhovo-Zuevo; 2022. Russian.

8. Поздеев О.К. Медицинская микробиология: Учебное пособие. Под ред. В. И. Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 768 с. / Pozdeev OK. Meditsinskaya mikrobiologiya: Uchebnoye posobie. Pod red. V.I. Pokrovskogo [Medical Microbiology: Textbook. Edited by V.I. Pokrovsky]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. Russian.

9. Противоэпидемические мероприятия, направленные на предупреждение возникновения и распространения оспы обезьян // Вестник ветеринарии. 2022. № 3 (102). С. 34–45 / Anti-epidemic measures to prevent the emergence and spread of monkeypox. Vestnik veterinarii. 2022;3(102):34–45. Russian.

10. Сергеев А.А., Булычев Л.Е., Пьянков О.В. Чувствительность различных видов Животных к вирусу оспы обезьян // Проблемы особо опасных инфекций. 2012. № 111. С. 88–91 / Sergeev AA, Bulychev LE, Pyankov OV. Sensitivity of various animal species to the monkey pox virus. Problemy osobo opasnykh infektsiy. 2012;111:88–91. Russian.

11. Супотницкий М.В. Оспа обезьян как малоизученная биологическая угроза для России // Вестник войск РХБ защиты. 2022. Т. 6, № 2. С. 152–177 / Supotnitskiy MV. Monkeypox as a little-studied biological threat to Russia. Vestnik voysk RKHB zashchity. 2022;6(2):152–77. Russian.

12. Хадаева Д.Т., Кабисова Э.Н. Профилактика оспы обезьян с помощью вакцин: обзор литературы // Молодой ученый. 2022. № 50. С. 70–71 / Khadaeva DT, Kabisova EN. Vaccine-assisted prevention of monkeypox: a review of the literature. Molodoy uchenyy. 2022;50:70–1. Russian.

13. Alcamí A. Viral mimicry of cytokines, chemokines and their receptors // Nat Rev Immunol. 2003. Vol. 3. P. 36–50. DOI: 10.1038/nri980 / Alcamí A. Viral mimicry of cytokines, chemokines and their receptors. Nat Rev Immunol. 2003;3:36–50. DOI:10.1038/nri980.

14. Bunge E.M., Hoet B., Chen L., Lienert F., Weidenthaler H., Baer L.R., Steffen R. The changing epidemiology of human monkeypox-A potential threat? A systematic review // PLoS Negl Trop Dis. 2022. Vol. 16, N2. P. e0010141. DOI: 10.1371/journal.pntd.0010141 / Bunge EM, Hoet B, Chen L, Lienert F, Weidenthaler H, Baer LR, Steffen R. The changing epidemiology of human monkeypox-A potential threat? A systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2022;16(2):e0010141. DOI: 10.1371/journal.pntd.0010141.

15. CDC. Clinical Recognition. Monkeypox. Poxvirus, 2022 / CDC. Clinical Recognition. Monkeypox. Poxvirus; 2022.

16. Durski K.N., McCollum A.M., Nakazawa Y., Petersen B.W., Reynolds M.G., Briand S. Emergence of Monkeypox – West and Central Africa, 1970–2017 // MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2018. Vol. 67. P. 306–310 / Durski KN, McCollum AM, Nakazawa Y, Petersen BW, Reynolds MG, Briand S. Emergence of Monkeypox – West and Central Africa, 1970–2017. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2018;67:306–10.

17. European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet for health professionals on monkeypox, 2022 / European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet for health professionals on monkeypox; 2022.

18. Likos A.M., Sammons S.A., Olson V.A., Frace A.M., Li Y., Olsen-Rasmussen M., Davidson W. A tale of two clades: monkeypox viruses // J Gen Virol. 2005. Vol. 86, Pt 10. P. 2661–2672. DOI: 10.1099/vir.0.81215-0 / Likos AM, Sammons SA, Olson VA, Frace

AM, Li Y, Olsen-Rasmussen M, Davidson W. A tale of two clades: monkeypox viruses. J Gen Virol. 2005;86(Pt 10):2661–72. DOI: 10.1099/vir.0.81215-0.

19. Liu Y., Wolff K.C., Jacobs B.L., Samuel C.E. Vaccinia virus E3L interferon resistance protein inhibits the interferon-induced adenosine deaminase A-to-I editing activity // Virology. 2001. Vol. 289, N2. P. 378–387. DOI: 10.1006/viro.2001.1154 / Liu Y, Wolff KC, Jacobs BL, Samuel CE. Vaccinia virus E3L interferon resistance protein inhibits the interferon-induced adenosine deaminase A-to-I editing activity. Virology. 2001;289(2):378–87. DOI: 10.1006/viro.2001.1154.

20. Nigeria CDC. Monkeypox, 2019 / Nigeria CDC. Monkeypox; 2019.

21. PubMed.gov / PubMed.gov.

22. Petersen E., Kantele A., Koopmans M., Asogun D., Yinka-Ogunleye A., Ihekweazu C., Zumla A. Human Monkeypox: Epidemiologic and Clinical Characteristics, Diagnosis, and Prevention // Infect Dis Clin North Am. 2019. Vol. 33, N4. P. 1027–43. DOI: 10.1016/j.idc.2019.03.001 / Petersen E, Kantele A, Koopmans M, Asogun D, Yinka-Ogunleye A, Ihekweazu C, Zumla A. Human Monkeypox: Epidemiologic and Clinical Characteristics, Diagnosis, and Prevention. Infect Dis Clin North Am. 2019;33(4):1027–43. DOI: 10.1016/j.idc.2019.03.001.

23. Ramelot T.A., Cort J.R., Yee A.A., Liu F., Goshe M.B., Edwards A.M. Myxoma virus immunomodulatory protein M156R is a structural mimic of eukaryotic translation initiation factor eIF2alpha // J Mol Biol. 2002. Vol. 322, N5. P. 943–954. DOI: 10.1016/s0022-2836(02)00858-6 / Ramelot TA, Cort JR, Yee AA, Liu F, Goshe MB, Edwards AM. Myxoma virus immunomodulatory protein M156R is a structural mimic of eukaryotic translation initiation factor eIF2alpha. J Mol Biol. 2002;322(5):943–54. DOI: 10.1016/s0022-2836(02)00858-6.

24. Sen G.C. Viruses and interferons // Annu Rev Microbiol. 2001. Vol. 55. P. 255–281. DOI: 10.1146/annurev.micro.55.1.255 / Sen GC. Viruses and interferons. Annu Rev Microbiol. 2001;55:255–81. DOI: 10.1146/annurev.micro.55.1.255.

25. U.S. Food and Drug Administration. URL: <https://www.fda.gov/> (дата обращения 01.04.2023) / U.S. Food and Drug Administration. Available from: <https://www.fda.gov/> (cited 01.04.2023).

26. WHO. Fourth meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR) Emergency Committee on the Multi-Country Outbreak of monkeypox (mpox). 15.02.2023. URL: [https://www.who.int/news/item/15-02-2023-fourth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-\(ihr\)-emergency-committee-on-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox-\(mpox\)](https://www.who.int/news/item/15-02-2023-fourth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-(ihr)-emergency-committee-on-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox-(mpox)) (дата обращения 20.04.2023) / WHO. Fourth meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR) Emergency Committee on the Multi-Country Outbreak of monkeypox (mpox). 15.02.2023. Available from: [https://www.who.int/news/item/15-02-2023-fourth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-\(ihr\)-emergency-committee-on-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox-\(mpox\)](https://www.who.int/news/item/15-02-2023-fourth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-(ihr)-emergency-committee-on-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox-(mpox)).

27. WHO. Human monkeypox 2019. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/monkeypox/en> (дата обращения 20.04.2023) / WHO. Human monkeypox 2019. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/monkeypox/en> (cited 20.04.2023).

28. WHO. Monkeypox Strategic Preparedness, Readiness, and Response Plan (SPRP). 05.10.2023. URL: [https://www.who.int/publications/m/item/monkeypox-strategic-preparedness-readiness-and-response-plan-\(sprp\)](https://www.who.int/publications/m/item/monkeypox-strategic-preparedness-readiness-and-response-plan-(sprp)) (дата обращения 20.04.2023) / WHO. Monkeypox Strategic Preparedness, Readiness, and Response Plan (SPRP). 05.10.2023. Available from: [https://www.who.int/publications/m/item/monkeypox-strategic-preparedness-readiness-and-response-plan-\(sprp\)](https://www.who.int/publications/m/item/monkeypox-strategic-preparedness-readiness-and-response-plan-(sprp)) (cited 20.04.2023).

29. WHO. Multi-country monkeypox outbreak in non-endemic countries: update. 29.05.2022. URL: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON388> (дата обращения 08.04.2023) / WHO. Multi-country monkeypox outbreak in non-endemic countries: update. 29.05.2022. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON388> (cited 08.04.2023).

30. WOAH - World Organisation for Animal Health. Monkeypox. 2022. URL: <https://www.woah.org/en/disease/monkeypox/> (дата обращения 10.04.2023) / WOAH - World Organisation for Animal Health. Monkeypox. 2022. Available from: <https://www.woah.org/en/disease/monkeypox/> (cited 10.04.2023).

Библиографическая ссылка:

Честнова Т.В., Подшибиакина А.С. Оспа обезьян: тревожная эволюция (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №2. С. 105–110. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-105-110. EDN GHITZQ.

Bibliographic reference:

Chestnova TV, Podshibiakina AS. Ospa obez'yan: trevozhnaya evolyutsiya (obzor literatury) [Monkeypox: an alarming evolution (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2023;2:105–110. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-105-110. EDN GHITZQ. Russian.

Раздел III

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ

Section III

PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY

УДК: 611.1 DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-111-114 EDN KNEIKO



НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЬ ПЕРВОГО ТИПА ПАРАМЕТРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ДЕВОЧЕК ЮГРЫ

Л.С. ШАКИРОВА*, А.Ю. КУХАРЕВА**, В.М. ЕСЬКОВ*

*ФГУ «ФНЦ Научно-исследовательский институт системных исследований Российской академии наук»,
Нахимовский пр., д. 36, к. 1, г. Москва, 117218, Россия

**БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», ул. Ленина, д. 1, г. Сургут, 628400, Россия

Аннотация. Исследование 6-и параметров работы сердца у группы девочек (30 человек) в сравнительном аспекте выявляет необычные закономерности. **Цель исследования** – доказать наличие неопределенности первого типа в исследуемой группе девочек при транслативных перемещениях и проведении оздоровительных мероприятий. **Объект и методы исследования:** группа из 30 девочек обследовалась по 6-ти параметрам работы сердца в четырех точках (1 – перед отъездом из г. Сургут, 2 – после прилёта на юг, 3 – после 20-ти дней оздоровления на юге, 4 – после возвращения в г. Сургут). **Результаты и их обсуждение.** Производились попарные сравнения выборок каждого параметра работы сердца для всех 4-х точек сравнения (всего 6 пар сравнения для каждого параметра из всех 6-ти). Находился критерий Вилкоксона P_{ij} для всех 36-ти разных пар сравнения (всех 6-ти параметров работы сердца). Число пар, показавших реальное статистическое различие, то есть $P_{ij} < 0,05$, было крайне мало (менее 17%). **Выводы.** С позиции статистики широтные перемещения и оздоровительные мероприятия как бы не оказывают влияния на работу сердца. Доказана неопределенность 1-го типа, т.к. из 36 разных пар сравнений 30 пар статистически совпадали.

Ключевые слова: хаос, сердечно-сосудистая система, эффект Еськова-Зинченко.

UNCERTAINTY OF THE FIRST TYPE OF PARAMETERS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM OF YUGRA GIRLS

L.S. SHAKIROVA*, A.Yu. KUKHAREVA**, V.M. ESKOV*

*Scientific Research Institute for System Studies, Federal Research Center, Russian Academy of Sciences,
Nakhimovsky ave., 36, room 1, Moscow, 117218, Russia

**Surgut State University, Lenin Ave., 1, Surgut, 628408, Russia

Abstract. The study of 6 parameters of the heart in a group of girls (30 people) in a comparative aspect reveals unusual patterns. **The purpose of the study:** to prove the presence of uncertainty of the first type in the study group of girls during translational movements and recreational activities. **Object and methods:** a group of 30 girls was examined according to 6 parameters of the heart at four points (1 – before leaving Surgut, 2 – after arriving to the south, 3 – after 20 days of recovery in the south, 4 – after return to Surgut). **Results.** Pairwise comparisons of samples of each parameter of the work of the heart were made for all 4 comparison points (a total of 6 comparison pairs for each parameter out of all 6). The Wilcoxon criterion P_{ij} was found for all 36 different comparison pairs (all 6 parameters of the heart function). The number of couples showing a real statistical difference, i.e. $P_{ij} < 0.05$, was extremely small (less than 17%). **Conclusions.** From the standpoint of statistics, latitudinal movements and recreational activities, as it were, do not affect the work of the heart. The uncertainty of the 1st type is proved, because out of 36 different pairs of comparisons, 30 pairs were statistically consistent.

Key words: chaos, cardiovascular system, Eskov-Zinchenko effect.

Введение. Открытие эффекта Еськова-Зинченко (ЭЭЗ) по различным параметрам функций организма человека [1–8] в виде статистической уникальности любой выборки приводит к доказательству неопределенности 2-го типа. В этом случае любая выборка параметров функции организма человека оказывается уникальной (статистически неповторимой) [8–13].

В новой теории хаоса самоорганизации (ТХС) такая ситуация обозначается как неопределенность 2-го типа, но в ТХС существует и неопределенность 1-

го типа. В этом случае статистика показывает совпадение выборок, но организм человека находится в разных состояниях и требуются новые методы и модели. Эти методы выходят за пределы современной науки [10–15].

В качестве таких методов мы предлагаем использование искусственных нейросетей (ИНС) в двух особых режимах. Эти режимы следуют из работы реальных нейросетей головного мозга (НСМ) человека (хаос и многократные реверберации НСМ).

Таблица 1

Проверка на нормальное распределение выборок КИ в группе девочек в 4-х точках измерения ($n=30$)

NV	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1 точка	0,2	0	0	0	0	0,01	0	0	0	0	0	0,02	0	0,05	0
2 точка	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,01	0,01
3 точка	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4 точка	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,01	0	0,03	0	0
NV	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
1 точка	0	0,04	0	0	0,01	0	0	0	0,06	0	0,06	0,02	0	0	0
2 точка	0	0	0	0	0,04	0	0	0	0	0	0,01	0	0	0	0
3 точка	0	0	0	0,03	0	0	0	0,02	0	0	0	0	0	0	0
4 точка	0	0	0,03	0,06	0	0	0	0	0	0	0,27	0	0	0	0

В табл. 2 представлены результаты оценки непараметрической статистики для всех четырех точек измерения выборок КИ.

Таблица 2

Результаты расчета непараметрических распределений всех выборок в 4-х точках измерений (30 девочек)

N	1 точка			2 точка			3 точка			4 точка					
	Me	5%	95%	Me	5%	95%	Me	5%	95%	Me	5%	95%			
1	860	740	985	1	740	640	820	1	640	590	690	1	710	630	820
2	580	350	680	2	600	530	700	2	660	600	750	2	790	670	930
3	670	610	740	3	550	520	590	3	550	490	610	3	710	625	800
4	560	520	590	4	790	710	970	4	550	510	620	4	580	540	630
5	610	520	715	5	700	590	780	5	680	580	770	5	550	510	590
6	610	550	690	6	660	590	740	6	590	530	680	6	620	550	750
7	680	620	735	7	700	650	760	7	700	630	790	7	730	630	900
8	620	560	720	8	530	490	570	8	660	580	760	8	600	540	700
9	720	640	850	9	760	630	890	9	690	610	800	9	770	690	890
10	665	590	790	10	630	580	700	10	610	580	640	10	630	600	700
11	750	675	820	11	670	600	790	11	650	590	730	11	710	640	790
12	680	590	775	12	760	680	870	12	650	600	690	12	640	590	730
13	670	620	765	13	620	580	660	13	640	580	720	13	670	600	765
14	730	650	850	14	770	680	850	14	660	580	770	14	680	615	775
15	650	570	820	15	690	600	780	15	570	520	640	15	720	610	900
16	660	560	780	16	640	570	760	16	640	570	760	16	615	545	690
17	790	620	920	17	620	560	670	17	620	560	670	17	620	560	735
18	740	670	850	18	730	620	900	18	620	550	790	18	760	690	850
19	940	770	1105	19	770	650	890	19	730	630	850	19	810	710	930
20	815	675	975	20	750	650	850	20	760	650	890	20	790	700	930
21	640	545	795	21	520	480	570	21	690	610	790	21	600	530	730
22	720	650	810	22	710	650	770	22	620	570	690	22	640	590	740
23	620	560	690	23	770	680	890	23	650	590	730	23	690	600	790
24	800	675	905	24	610	550	730	24	740	600	910	24	780	650	930
25	670	580	780	25	630	590	700	25	590	560	620	25	550	520	580
26	940	790	1095	26	760	650	890	26	760	710	820	26	830	740	920
27	600	530	660	27	610	560	680	27	610	560	670	27	730	640	790
28	540	510	590	28	520	490	560	28	520	490	560	28	560	510	590
29	670	580	870	29	820	630	1020	29	820	630	1020	29	680	590	890
30	610	580	660	30	660	600	730	30	650	580	710	30	800	700	970

Использование такой статистики доказано тем, что только 5-10% выборок КИ могут показывать нормальное распределение (табл. 1). Очевидно, что большая часть выборок представляет непараметрическую статистику, поэтому в дальнейшем мы производили расчет выборок всех 6-ти параметров в рамках непараметрической статистики. Производились попарные сравнения всех шести параметров для 6-ти разных состояний CCC.

Подчеркнем, что исходные данные были получены и по остальным параметрам CCC (SIM, PAR,

Оказывается, что ИНС в двух особых (новых) режимах могут раскрывать неопределенность 1-го типа, когда статистика не показывает существенных различий. В этом случае мы не только различаем состояние организма испытуемых, но и можем найти главные диагностические признаки (параметры порядка) [1-9]. Это является задачей системного синтеза, которая в математике не имеет общих решений [4-13].

Объект и методы исследований. Группа девочек (160 человек) обследовалась в четырех точках: перед отъездом из г. Сургут (точка 1); после перелета г. Сургут – г. Туапсе (точка 2); после 20-и дней оздоровительных мероприятий в детском лагере «Юный нефтяник» (точка 3); и после перелета Юг-Север и возвращения в г. Сургут.

Во всех этих 4-х точках мы регистрировали 6 параметров состояния *сердечно-сосудистой системы* (ССС) для всех 4-х групп девочек (в каждой группе было по 30 человек). В итоге было получено по 4 выборки (для 4-х точек) для каждого (из всех 6-ти) параметров CCC. Эти выборки статистически попарно сравнивались. В итоге было получено шесть разных пар сравнения (пара 1-2, 2-3, 3-4, 1-3, 1-4) для каждого из всех 6-ти параметров состояния CCC для каждой группы. Эти 6 параметров нами были представлены ранее [2-7].

В итоге, после всех таких статистических сравнений, мы для каждой группы получили таблицы парных статистических сравнений по критерию Вилкоксона. Если для каждой такой пары критерии Вилкоксона $P_{ij} > 0,05$, то такая пара могла иметь общую генеральную совокупность. В противном случае ($P_{ij} < 0,05$) выборки различалась статистически.

В данном сообщении представлены результаты таких расчетов для одной характерной группы девочек из 30 испытуемых. Доказывается наличие неопределенности 1-го типа, когда выборки могут статистически совпадать, но с организмом испытуемых происходят существенные изменения. Традиционная статистика эти различия не выявляет [1-10].

В этом случае мы говорим о неопределенности 1-го типа (статистика не работает). Очевидно, что необходимы новые методы для раскрытия неопределенности 1-го типа в изучении состояние CCC (у школьников Севера РФ). Эти методы нами сейчас разрабатываются в новой ТХС [1-7,10-15].

Результаты и их обсуждение. Прежде всего, следует отметить, что отобранных групп школьников младших классов было 4 (по 30 человек в каждой группе), но мы сейчас представляем результаты по одной группе. Полученные выборки первоначально обрабатывались статистически с целью выявления возможности использования параметрической статистики. В табл. 1 представлены результаты этих расчетов. Отметим, что остальные группы дают сходный результат.

Для примера, мы представляем результаты статистического анализа параметров *кардиоинтервалов* (КИ) этой группы девочек во всех четырех точках измерения в виде табл. 1.

SDNN, SSS, SPO₂, INB). Поэтому все вычисления мы производили в рамках непараметрической статистики (табл. 1 и 2). Поскольку мы получили выборки для всех шести параметров CCC во всех четырех точках измерения, то в рамках статистики можно выполнить парное сравнение этих выборок. Для четырех точек измерения мы можем получить всего 6 разных пар сравнения (это пары 1-2, 2-3, 3-4, 1-3, 1-4, 2-4). Итоги таких сравнений, представленных в табл. 3, где даны критерии Вилкоксона P_{ij} .

Таблица 3

Критерий Вилкоксона ($p < 0,05$) для попарных параметров x_i CCC девочек в условиях широтных перемещений

Группы сравнения	Уровни значимости p для признаков x_i					
Девочки ($n=30$)	<i>SIM</i>	<i>PAR</i>	<i>SSS</i>	<i>SDNN</i>	<i>INB</i>	<i>SpO₂</i>
1 и 2	0,47	0,24	0,28	0,07	0,16	0,84
1 и 3	0,10	0,02	0,01	0,03	0,06	0,47
1 и 4	0,87	0,13	0,36	0,29	0,63	0,66
2 и 3	0,26	0,11	0,09	0,20	0,19	0,03
2 и 4	0,85	0,79	0,46	0,65	0,69	0,68
3 и 4	0,02	0,12	0,02	0,11	0,27	0,78

Примечание: p – полученный критерий Вилкоксона P_{ij} при попарном сравнении выборок шести параметров CCC (при совпадении выборок критерий Вилкоксона ($p > 0,05$)), n – количество обследуемых, *SIM* (у.е.) – индекс активности симпатического отдела ВНС, *PAR* (у.е.) – индекс активности парасимпатического отдела ВНС, *SSS* (уд/мин) – частота сердечных сокращений, *SDNN* (м) – стандарт отклонения полного массива кардиоинтервалов, *INB* (у.е.) – индекс напряжения регуляторных систем по Р.М. Баевскому, *SpO₂* (%) – уровень насыщения гемоглобина крови кислородом; 1 (первая) – точка исследования – до отъезда детей в оздоровительный лагерь «Юный нефтяник»; 2 (вторая) – точка получена по прилету в ЮН; 3 (третья) – точка регистрировалась в конце отдыха; 4 (четвертая) – точка регистрировалась непосредственно по прилету в г. Сургут

Очевидно, что число пар выборок с критерием Вилкоксона $P_{ij} < 0,05$ очень невелико. Большинство пар имеют значение критерия $P_{ij} \geq 0,05$. Это означает, что такая пара выборок может иметь общую генеральную совокупность.

В табл. 3 число таких пар, которые статистически различаются (с $P_{ij} < 0,05$), всего 6. Остальные 30 пар могут иметь общую генеральную совокупность, т.е. они статистически совпадают. Это доказывает реальность неопределенности 1-го типа. В этом случае статистика не дает различий, но другие методы могут показать реальные различия. Эти методы разработаны в новой ТХС [10-17].

Именно такие новые методы сейчас разрабатываются в рамках новой ТХС, где реально учитывается ЭЕЗ. В новой ТХС может быть реализовано раскрытие неопределенности 1-го типа (нет статистических различий между выборками). Могут быть ликвидированы неопределенности 1-го типа или путем расчета параметров *псевдоаттракторов* (ПА), или с помощью *искусственных нейронных сетей* (ИНС) [10-16].

Очевидно, что новые методы и модели в рамках ТХС могут исключать и неопределенность 2-го типа

(в виде ЭЕЗ) и можно решать задачи с неопределенностью 1-го типа. Новая ТХС предлагает новые методы анализа параметров любой системы *третьего типа* – СТТ, т.е. биосистемы [9-16]. Для этого в ТХС разработаны новые методы и модели [1-8,10-16].

Исследования последних двадцати лет нам убедительно показали, что многие выборки параметров биосистем не могут показывать нормальное распределение. В этом случае необходимо использовать непараметрическую статистику. При этом сама статистика весьма не эффективна.

Именно такой результат мы сейчас и получили на примере шести параметров CCC у групп школьников младших классов. Представлены результаты по одной группе девочек из всех четырех групп (в каждой группе по 30 человек). Все эти группы по всем шести параметрам продемонстрировали преобладание непараметрических распределений.

В итоге мы использовали непараметрическую статистику при парном сравнении выборок всех шести параметров CCC в четыре разных точках измерения. Оказалось, что менее 16% пар могут продемонстрировать статистические различия, при этом группа прилетела с севера на юг, изменила эко- условия проживания, оздоравливались и обратно прилетела на Север РФ.

Ожидались существенные различия в состоянии параметров CCC, но это не произошло. Только 6 пар из всех 36-ти пар показали существенные статистические различия (это менее 7%). Остальные 30 пар могут иметь общую генеральную совокупность (они статистически совпадают), т.е. только 6 пар статистически различаются. Это детерминирует неопределенность первого типа для CCC [3-15].

В целом, такая ситуация в ТХС обозначается как неопределенность первого типа. Эта неопределенность не может быть решена методами современной *детерминистской и стохастической науки* (ДСН). Необходимо создать новую (третью после ДСН) науку.

Такая новая наука в виде ТХС сейчас и создается нами. В ней доказаны неопределенности 1-го и 2-го типов. В ТХС разрабатываются новые методы и модели для изучения СТТ [9-15]. В том числе и новое применение ИНС, которые работают в двух особых режимах.

Выводы. В рамках статистики изучение 24-х выборок шести параметров в четырех точках измерения (группа девочек, проживающих на Севере) показало преобладание непараметрических распределений. В этом случае мы пришли от нормального распределения к непараметрическому для выборок всех параметров CCC.

Попарное сравнение всех выборок этих 6-ти параметров показало массовое статистическое совпадение. Это означает появление неопределенности 1-го типа. В этом случае статистика не работает (бесполезен весь аппарат детерминистской и стохастической науки – ДСН) и требуются новые методы для изучения СТТ. Такие методы сейчас изучаются нами в новой ТХС [1-16].

Очевидно, что параметры ССС не могут выявить влияние транширотных перемещений и искусственное изменение климата на состояние ССС. В этом случае необходимы новые методы и новые модели для изучения биосистем (на примере ССС). Мы предлагаем новые методы и модели ТХС, которые не имеют аналогов в ДСН. Эти новые методы базируются на новых понятиях и законах.

Литература / References

1. Газя Г.В., Еськов В.В., Стратан Н.Ф., Салимова Ю.В., Игнатенко Ю.С. Использование искусственных нейросетей в промышленной экологии // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №2. С. 111–114. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-111-114 / Gazya GV, Eskov VV, Stratan NF, Salimova YuV, Ignatenko YuS. Ispol'zovanie iskusstvennykh neyrosetey v promyshlennoy ekologii [The use of artificial neural networks in industrial ecology]. Journal of New Medical Technologies. 2021;2:111-114. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-111-114. Russian.
2. Заславский Б.Г., Филатов М.А., Еськов В.В., Манина Е.А. Проблема нестационарности в физике и биофизике // Успехи кибернетики. 2020. Т. 2, №2. С. 61–67. DOI: 10.51790/2712-9942-2020-1-2-7 / Zaslavskij BG, Filatov MA, Es'kov VV, Manina EA. Problema nestacionarnosti v fizike i biofizike [The problem of non-stationarity in physics and biophysics]. Uspekhi kibernetiki. 2020;2(2):61-7. DOI: 10.51790/2712-9942-2020-1-2-7. Russian.
3. Зимин М.И., Пятин В.Ф., Филатов М.А., Шакирова Л.С. Что общего между «Fuzziness» L. A. Zadeh и «Complexity» W. Weaver в кибернетике // Успехи кибернетики. 2022. №3. С. 102–112. DOI: 10.51790/2712-9942-2022-3-3-11 / Zimin MI, Pyatin VF, Filatov MA, Shakirova LS. Chto obshchego mezhd u «Fuzziness» L. A. Zadeh i «Complexity» W. Weaver v kibernetike [What do "Fuzziness" by L. A. Zadeh and "Complexity" by W. Weaver have in common in cybernetics]. // Uspekhi kibernetiki [Russian Journal of Cybernetics]. Russian Journal of Cybernetics. 2022;3:102-12. DOI: 10.51790/2712-9942-2022-3-3-11. Russian.
4. Еськов В.М., Гавриленко Т.В., Музиева М.И., Самойленко И.А. Теория динамического хаоса не может описывать биосистемы // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2022. №3. С. 87–95. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-60-71 / Eskov VM, Gavrilenko TV, Muzieva MI, Samojlenko IS. Teoriya dinamicheskogo haosa ne mozhet opisyyat' biosistemy [The theory of dynamic chaos cannot describe biosystems]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2022;3:87-95. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-60-71. Russian.
5. Еськов В.М., Пятин В.Ф., Чемпалова Л.С., Шамов К.А., Кухарева А. Существуют ли возможности для исследования стохастичности в кардиологии и во всей медицине? // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2022. №1. С. 28–47. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-1-28-49 / Eskov VM, Pyatin VF, Chempalova LS, Shamov KA, Kuhareva A. Sushchestvuyut li vozmozhnosti ly a issledovaniya stohastiki v kardiologii i vo vsej medicine? [Are there opportunities for stochastic research in cardiology and in all medicine?]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2022;1:28-47. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-1-28-49. Russian.
6. Еськов В.М., Шакирова Л.С., Кухарева А.Ю. Почему детерминистский и стохастический подход невозможно использовать в кардиологии и во всей медицине? // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2022. №2. С. 46–54. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-2-46-54 / Eskov VV, Shakirova LS, Kuhareva AYU. Pochemu deterministskij i stohasticheskiy podhod nevozmozhno ispol'zovat' v kardiologii i vo vsej medicine? [Why can't the deterministic and stochastic approach be used in cardiology and in all medicine?]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2022;2:46-54. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-2-46-54. Russian.

7. Козупица Г.С., Пятин В.Ф., Кухарева А., Байтуев И.А. Три великие проблемы Гинзбурга и три реальные проблемы биомедицины // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2022. №3. С. 5–14. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-3-5-14 / Kozupica GS, Pyatin VF, Kuhareva A, Bajtuev IA. Tri velikie problemy Ginzburga i tri real'nye problemy biomeditsiny [Ginzburg's Three Great Problems and the Three Real Problems of Biomedicine]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2022;3:5-14. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-3-5-14. Russian.

8. Коннов П.Е., Филатов М.А., Поросинин О.И., Юшкевич Д.П. Использование искусственных нейросетей в оценке актинического дерматита // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №2. С. 109–112. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-2-109-112. EDN MRSZXA / Konnov PE, Filatov MA, Yushkevich DP, Porosinin OI. Ispol'zovanie iskusstvennykh neyrosetey v otsenke aktinicheskogo dermatita [Artificial neural networks use in the actinic dermatitis assessment]. Journal of New Medical Technologies. 2022;2:109-12. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-2-109-112. EDN MRSZXA. Russian.

9. Филатова О.Е., Еськов В.М., Галкин В.А., Музиева М.И., Кухарева А. Существуют ли отличия классификации систем искусственного интеллекта? // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2022. №1. С. 48–59 / Filatova OE, Es'kov VM, Galkin VA, Muzieva MI, Kuhareva A. Sushchestvuyut li otlichiya klassifikatsii sistem iskusstvennogo intellekta? [Are there differences in the classification of artificial intelligence systems?]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2022;1:48-59. Russian.

10. Пятин В.Ф., Еськов В.В. Может ли быть статичным гомеостаз? // Успехи кибернетики. 2021. Т. 2, №1. С. 41–49 / Pyatin VF, Eskov VV. Mozhet li byt' statichnym gomeostaz? [Can homeostasis be static?]. Uspekhi kibernetiki. 2021;2(1):41-9. Russian.

11. Gazya G.V., Eskov V.V., Filatov M.A. The State of the Cardiovascular System Under the Action of Industrial Electromagnetic Fields // International journal of biology and biomedical engineering. 2021. Vol. 15. P. 249–253. DOI: 10.46300/91011.2021.15.30 / Gazya GV, Eskov VV, Filatov MA. The State of the Cardiovascular System Under the Action of Industrial Electromagnetic Fields. International journal of biology and biomedical engineering. 2021;15:249-53. DOI: 10.46300/91011.2021.15.30.

12. Хадарцева К.А., Филатова О.Е. Новое понимание стационарных режимов биологических систем // Успехи кибернетики. 2022. №3. С. 92–101. DOI: 10.51790/2712-9942-2022-3-3-10 / KHadarceva KA, Filatova OE. Novoe ponimanie stacionarnykh rezhimov biologicheskikh sistem [A new understanding of stationary regimes of biological systems]. Uspekhi kibernetiki. 2022;3:92-101. DOI: 10.51790/2712-9942-2022-3-3-10. Russian.

13. Galkin V.A., Gavrilenko T.V., Gazya G.V., Filatov M.A. Models of uncertainty in the framework of compartment-cluster theory for research of instability biosystems // IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science 981. 2022. DOI: 10.1088/1755-1315/981/3/032004 / Galkin VA, Gavrilenko TV, Gazya GV, Filatov MA. Models of uncertainty in the framework of compartment-cluster theory for research of instability biosystems. IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science 981;2022. DOI: 10.1088/1755-1315/981/3/032004.

14. Eskov V.M. Methods for Identifying Two Types of Uncertainty in BioCybernetics // AIP Conference Proceedings 2402. 2021 / Eskov VM. Methods for Identifying Two Types of Uncertainty in BioCybernetics. AIP Conference Proceedings 2402; 2021.

15. Eskov V.V., Galkin V.A., Filatova O.E., Filatov M.A., Eskov V.M. The Problem of Statistical Instability of Samples of Biosystems Requires New Invariants. Proceedings of 5th Computational Methods in Systems and Software, 2021. 1010–1022 p. / Eskov VV, Galkin VA, Filatova OE, Filatov MA, Eskov VM. The Problem of Statistical Instability of Samples of Biosystems Requires New Invariants. Proceedings of 5th Computational Methods in Systems and Software; 2021.

Библиографическая ссылка:

Шакирова Л.С., Кухарева А.Ю., Еськов В.М. Неопределенность первого типа параметров сердечно-сосудистой системы девочек Югры // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №2. С. 111–114. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-111-114. EDN KNEIKO.

Bibliographic reference:

Shakirova LS, Kuhareva AYU, Eskov VM. Neopredelennost' pervogo tipa parametrov serdechno-sosudistoy sistemy devochek Yugry [Uncertainty of the first type of parameters of the cardiovascular system of Yugra girls]. Journal of New Medical Technologies. 2023;2:111-114. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-111-114. EDN KNEIKO. Russian.

УДК: 616.5-002 DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-115-118 EDN IJXYOO



НЕЙРОСЕТИ В ИДЕНТИФИКАЦИИ ГЛАВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ПРИ АКТИНИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

П.Е. КОННОВ*, О.В. ТОПАЗОВА**, В.Н. ТРОФИМОВ**, В.В. ЕСЬКОВ***, И.С. САМОЙЛЕНКО***

*ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,
ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия

**ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,
ул. Молодогвардейская, д. 244, г. Самара, 443100, Россия

***БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», ул. Ленина, д. 1, г. Сургут, 628400, Россия

Аннотация. Исследование трех групп больных хроническим актиническим дерматитом показало наличие неопределенности 1-го типа. **Цель исследования** – доказать эффективность применения искусственных нейросетей в раскрытии неопределенности 1-го типа. **Объект и методы исследования.** У трех разных по клинике групп больных актиническим дерматитом регистрировались по 5 разных клинических признаков. Использование статистики показывает наличие статистических совпадений выборки. В итоге применяется искусственная нейросеть в двух особых режимах. **Результаты и их обсуждение.** Применение искусственной нейросети в режиме хаоса и ревербераций обеспечило разделение выборок и диагностику главных клинических признаков. **Выводы.** Искусственная нейросеть позволила разделить все выборки и найти главные диагностические признаки. Это реализует задачу системного синтеза в клинике кожных заболеваний.

Ключевые слова: хаос, дерматит, эффект Еськова-Зинченко.

NEURONNETWORK FOR IDENTIFICATION OF MAIN CLINICAL PARAMETERS UNDER ACTINIC DERMATITE

P.E. KONNOV*, O.V. TOPAZOVA**, V.N. TROFIMOV**, V.V. ESKOV***, I.S. SAMOILENKO***

*Samara State Medical University, st. Chapayevskaya, 89, Samara, 443099, Russia

**Samara State Technical University, st. Molodogvardeyskaya, 244, Samara, 443100, Russia

***Surgut State University, Lenin Ave., 1, Surgut, 628408, Russia

Abstract. A study of three groups of patients with chronic actinic dermatitis showed the presence of type 1 uncertainty. **The purpose of the study:** to prove the effectiveness of the use of artificial neural networks in the disclosure of type 1 uncertainty. **Object and methods:** in three clinically different groups of patients with actinic dermatitis, 5 different clinical signs were recorded. The use of statistics indicates the presence of statistical matches between samples. As a result, an artificial neural network is used in two special modes. **Results:** the use of an artificial neural network in the mode of chaos and reverberations ensured the separation of samples and the diagnosis of the main clinical signs. **Conclusions:** the artificial neural network made it possible to divide all the samples and find the main diagnostic features. This implements the task of system synthesis in the clinic of skin diseases.

Key words: chaos, dermatitis, Eskov-Zinchenko effect.

Введение. Использование традиционных статистических методов при анализе разных параметров у больных при кожных заболеваниях регистрирует в ряде случаев совпадение выборок для разных клинических групп. Это квалифицируется как неопределенность 1-го типа и ее нельзя разрешить в рамках статистики. Традиционная математика не работает и нужны новые методы и новые теории [1-5].

Для раскрытия таких неопределенностей целесообразно использовать искусственные нейросети (ИНС) в двух особых режимах. Эти режимы следуют из эффекта Еськова-Зинченко (ЭЕЗ) для реальных нейросетей мозга (НСМ). Оказалось, что выборки электроэнцефалограмм (ЭЭГ) статистически не совпадают (ЭЕЗ) [1-7]. Фактически речь идет о хаосе параметров ЭЭГ [2-5,8-11], которые не подчиняются законам статистики.

Если исследовать эти особые свойства НСМ в работе ИНС, то последние проявляют особые свойства. ИНС может решать задачи системного синтеза (СС)

[2,3,13,15]. В этом случае довольно точно различаются выборки и можно определить главные диагностические признаки – параметры порядка. Именно это и демонстрируется сейчас на примере 5-ти клинических параметров у больных хроническим актиническим дерматитом (ХАД) в настоящей работе.

Объект и методы исследования. Обследованию подвергались три клинически разные группы больных хроническим актиническим дерматитом. В каждой группе было по 18 человек и у них регистрировались выборки пяти разных клинических признаков. Они образовывали соответствующие выборки, которые анализировались статистически.

Этими признаками были: x_1 (Е) – наличие эритемы; x_2 (I) – регистрация папул (инфильтрации); x_3 (E_x) – наличие эскориации; x_4 (L) – лихенификация; x_5 (ИТ ХАД) – стандартная классификация по ИТ ХАД. Эти пять признаков обрабатывали статистически по 5 выборкам для каждой группы. В итоге эти выборки статистически сравнивались (попарно).

Таблица 2

Результаты 50-ти обучений ИНС (попарное сравнение), представлены ранговые значения в у.е. для 5-ти клинических признаков

Признаки X_i	E	I	E_x	L	ИТХАД
Группа 1 / Группа 2	0,182	0,208	0,208	0,201	0,201
Группа 2 / Группа 3	0,200	0,189	0,197	0,191	0,222
Группа 1 / Группа 3	0,194	0,204	0,207	0,192	0,204

В этой табл. 2 представлены средние значения весов $\langle w_i \rangle$ всех диагностических признаков x_i . Из этой таблицы следует, что только пятый признак (x_5 – ИТХАД) показал для всех пар сравнения $\langle w_i \rangle > 0,2$.

Остальные признаки не дали такой результат. Но для признаков I и E_x мы имеем по два значения $\langle w_i \rangle$ с величиной более 0,2. Это тоже главные диагностические признаки. Однако на первом месте находится все-таки x_5 – ИТХАД. Это *параметр порядка* (ПП).

Этот x_5 уже можно считать параметром порядка или главным диагностическим признаком. На втором месте находится E_x и на третьем месте мы имеем признак I . Остальные признаки имеют меньшее значение. Они менее значимы в диагностике ХАД.

При изучении динамики развития кожных заболеваний у больных с ХАД довольно часто возникает ситуация, когда статистика не может выявить различий между разными клиническими группами. В наших исследованиях мы это уже показали на примере иммунологических показателей у больных актиническим дерматитом [8]. В этом случае мы говорим о возникновении неопределенности 1-го типа [1-7]. В данном сообщении речь идет о клинических показателях, которые так же могут демонстрировать неопределенность 1-го типа (табл. 1). В этом случае целесообразно применять ИНС [2,3,13-15].

Методика применения ИНС в двух особых режимах обеспечивает полное разделение всех трех групп по изучаемым пяти клиническим признакам. Очевидно, что два режима (хаос и реверберации) основываются на ЭЭЗ применительно к электроэнцефалограммам. ЭЭГ при статистическом сравнении выборок показывают хаос ЭЭГ. При этом ЭЭГ не может находиться в покое ($dx / dt \neq 0$) [3,4,11-15].

Применение этих двух особых режимов обеспечило нам не только полное разделение всех трех групп, но и нахождение главных диагностических признаков. Эти признаки обозначаются как ПП. Нахождение ПП обеспечивает решение задачи *системного синтеза* (СС) [3,4,8,11-14].

Подчеркнем, что в современной математике нет общих методов решения задачи СС. Очевидно, что для биосистем традиционная статистика не работает. Поэтому мы использовали ИНС. Это обеспечило нахождение ПП для любых задач в биомедицине. Сейчас мы это продемонстрировали на примере ХАД, где статистика тоже не работает из-за наличия ЭЭЗ и неопределенности 1-го типа. Решить такую проблему другими методами невозможно.

Сравнение этих выборок для всех трех групп попарно (пары 1-2, 2-3, 1-3) производилось по непараметрическому критерию Манна-Уитни ($p > 0,05$). В этом случае, когда критерий p удовлетворял условие ($p < 0,05$) выборки считались статистически различными. В противном случае они принадлежали к одной генеральной совокупности. В итоге использовалась искусственная нейросеть в режиме хаоса и многократных повторных настроек [2,3,12,13], что следует из реальной динамики поведения *электроэнцефалограммы* (ЭЭГ) [3,4,8,11-14,16].

Результаты и их обсуждение. На первом этапе наших исследований мы проводим статистические сравнения выборок всех пяти диагностических (клинических) признаков для всех трех разных групп. Эти сравнения производились попарно (следующие пары: 1-2, 2-3 и 1-3) в рамках традиционной статистики.

В итоге было установлено, что некоторые исследуемые пары демонстрируют критерий парного сравнения разных групп (критерий Манна-Уитни) $p > 0,05$. В этом случае такая пара выборок может иметь общую генеральную совокупность. Можно говорить об их совпадении [3,4,11-14].

Мы тогда говорим о возможности (но это не точное утверждение) статистического совпадения выборок. В табл. 1 представлены все такие критерии p_{ij} для всех 15-ти разных пар сравнения.

Очевидно, что таких пар четыре (с $p_{ij} > 0,05$) и это доказывает неопределенность 1-го типа.

Таблица 1

Результаты попарного сравнения значений рангов допустимого уровня значимости для пяти клинических признаков трех групп у мужчин при ХАД (использовался непараметрический критерий Манна-Уитни ($P > 0,05$))

Признаки X_i	$X_1 (E)$	$X_2 (I)$	$X_3 (E_x)$	$X_4 (L)$	X_5 (ИТХАД)
Группа 1 - Группа 2	0,328	0,023	0,015	0,008	0,000
Группа 1 - Группа 3	0,480	0,048	0,000	0,001	0,000
Группа 2 - Группа 3	0,655	0,655	0,012	0,005	0,003

Из табл. 1 следует, что это число статистически совпадающих пар чуть более 25%, но это уже доказывает ограниченность применения статистики. В изучении динамики *хронического актинического дерматита* (ХАД) по клиническим признакам наблюдается неопределенность 1-го типа [3,4,11-14].

Для раскрытия такой неопределенности мы использовали искусственную нейросеть в двух особых режимах: хаос и многократные реверберации (повторные настройки ИНС для этих пяти параметров x_i). В итоге мы разделили все эти группы, что в статистике сделать сложно.

Результаты многих итераций (ревербераций ИНС) представлены в виде табл. 2.

Выводы. В клинике кожных заболеваний возникают неопределенности 1-го типа. В этом случае статистика начинает показывать статистическое совпадение выборок для разных клинических групп. В нашем случае таких клинических групп было три и по двум параметрам имеем $P_{ij} \geq 0,05$

Для разрешения неопределенности 1-го типа мы использовали ИНС с учетом ЭЭЗ применительно к ЭЭГ.

Введение хаоса и многократных ревербераций ИНС позволило нам разделить все группы. Одновременно мы нашли и главные диагностические признаки (это ПП). Эти два режима ИНС следуют из свойств ЭЭГ.

Следует подчеркнуть, что задача СС по нахождению ПП в биомедицине не имеет математического решения из-за статистической неустойчивости выборок (ЭЭЗ). Мы предлагаем ее решение с помощью ИНС в двух особых режимах (хаос и реверберации).

Использование ИНС в двух особых режимах обеспечило нам СС и нахождение главных диагностических признаков для трех групп больных ХАД. В итоге мы ранжировали все диагностические признаки по их значимости.

Литература / References

1. Башкатова Ю.В., Шакирова Л.С., Филатова О.Е., Чемпалова Л.С. Реакция сердечно-сосудистой системы женщин на гипертермические воздействия // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2022. №3. С. 27–39. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-26-32 / Bashkatova YuV, Shakirova LS, Filatova OE, Chempalova LS. Reakciya serdechno-sosudistoy sistemy zhenshchin na gipertermicheskie vozdejstviya [The reaction of the cardiovascular system of women to hyperthermic effects]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2022;3:27-39. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-26-32. Russian.
2. Газя Г.В., Еськов В.В., Стратан Н.Ф., Салимова Ю.В., Игнатенко Ю.С. Использование искусственных нейросетей в промышленной экологии // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №2. С. 111–114. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-111-114 / Gazya GV, Eskov VV, Stratan NF, Salimova YuV, Ignatenko YuS. Ispolzovanie iskusstvennykh neyrosetey v promyshlennoy ekologii [The use of artificial neural networks in industrial ecology]. Journal of New Medical Technologies. 2021;2:111-114. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-111-114. Russian.
3. Зимин М.И., Пятин В.Ф., Филатов М.А., Шакирова Л.С. Что общего между «Fuzziness» Л. А. Zadeh и «Complexity» W. Weaver в кибернетике // Успехи кибернетики. 2022. №3. С. 102–112. DOI: 10.51790/2712-9942-2022-3-3-11 / Zimin MI, Pyatin VF, Filatov MA, Shakirova LS. Chto obshchego mezhdru «Fuzziness» L. A. Zadeh I «Complexity» W. Weaver v kibernetike [What do "Fuzziness" by L. A. Zadeh and "Complexity" by W. Weaver have in common in cybernetics]. // Uspekhi kibernetiki [Russian Journal of Cybernetics]. Russian Journal of Cybernetics. 2022;3:102-12. DOI: 10.51790/2712-9942-2022-3-3-11. Russian.
4. Еськов В.М., Гавриленко Т.В., Музиева М.И., Самойленко И.А. Теория динамического хаоса не может описывать биосистемы // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2022. №3. С. 87–95. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-60-71 / Eskov VM, Gavrilenko TV, Muzieva MI, Samojlenko IS. Teoriya dinamicheskogo haosa ne mozhet opisyyat' biosistemy [The theory of dynamic chaos cannot describe biosystems]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2022;3:87-95. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-60-71. Russian.
5. Еськов В.М., Пятин В.Ф., Чемпалова Л.С., Шамов К.А., Кухарева А. Существуют ли возможности для исследования стохастичности в кардиологии и во всей медицине? // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2022. № 1. С. 28–47. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-28-49 /

Es'kov VM, Pyatin VF, Chempalova LS, Shamov KA, Kukhareva A. Sushchestvuyut li vozmozhnosti dlya issledovaniya stokhastiki v kardiologii i vo vsey meditsine? [Gibt es Möglichkeiten für das Studium der Stochastik in der Kardiologie und in der gesamten Medizin?]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2022;1:28-47. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-28-49. Russian.

6. Еськов В.В., Шакирова Л.С., Кухарева А.Ю. Почему детерминистский и стохастический подход невозможно использовать в кардиологии и во всей медицине? // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2022. №2. С. 46–54. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-2-46-54 / Eskov VV, Shakirova LS, Kuhareva AYU. Pochemu deterministskij i stokhasticheskij podhod nevozmozhno ispol'zovat' v kardiologii i vo vsej medicine? [Why can't the deterministic and stochastic approach be used in cardiology and in all medicine?]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2022;2:46-54. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-2-46-54. Russian.

7. Козупица Г.С., Пятин В.Ф., Кухарева А., Байтүев И.А. Три великие проблемы Гинзбурга и три реальные проблемы биомедицины // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2022. №3. С. 5–14. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-3-5-14 / Kozupica GS, Pyatin VF, Kuhareva A, Bajtuev IA. Tri velikie problemy Ginzburga i tri real'nye problemy biomeditsiny [Ginzburg's Three Great Problems and the Three Real Problems of Biomedicine]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2022;3:5-14. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-3-5-14. Russian.

8. Коннов П.Е., Филатов М.А., Поросинин О.И., Юшкевич Д.П. Использование искусственных нейросетей в оценке актинического дерматита // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №2. С. 109–112. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-2-109-112. EDN MRSZXA / Konnov PE, Filatov MA, Yushkevich DP, Porosinin OI. Ispolzovanie iskusstvennykh neyrosetey v otsenke aktinicheskogo dermatita [Artificial neural networks use in the actinic dermatitis assessment]. Journal of New Medical Technologies. 2022;2:109-12. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-2-109-112. EDN MRSZXA. Russian.

9. Филатова О.Е., Еськов В.М., Галкин В.А., Музиева М.И., Кухарева А. Существуют ли отличия классификации систем искусственного интеллекта? // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2022. № 1. С. 48–59 / Filatova OE, Es'kov VM, Galkin VA, Muzieva MI, Kukhareva A. Sushchestvuyut li otlichiya klassifikatsii sistem iskusstvennogo intellekta? [Are there differences in the classification of artificial intelligence systems?]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2022;1:48-59. Russian.

10. Galkin V.A., Gavrilenko T.V., Gazya G.V., Filatov M.A. Models of uncertainty in the framework of compartment-cluster theory for research of instability biosystems. IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science 981. 2022. DOI: 10.1088/1755-1315/981/3/032004 / Galkin VA, Gavrilenko TV, Gazya GV, Filatov MA. Models of uncertainty in the framework of compartment-cluster theory for research of instability biosystems. IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science 981. 2022. DOI: 10.1088/1755-1315/981/3/032004.

11. Gazya G.V., Eskov V.V., Gavrilenko T.V., Stratan N.F. Artificial Intelligence Systems Based on Artificial Neural Networks in Ecology. In: Silhavy, R. (eds) Cybernetics Perspectives in Systems. CSOC 2022. Lecture Notes in Networks and Systems. 2022. Vol 503 / Gazya GV, Eskov VV, Gavrilenko TV, Stratan NF. Artificial Intelligence Systems Based on Artificial Neural Networks in Ecology. In: Silhavy, R. (eds) Cybernetics Perspectives in Systems. CSOC 2022. Lecture Notes in Networks and Systems. 2022;503.

12. Kozlova V.V., Galkin V.A., Filatov M.A. Diagnostics of brain neural network states from the perspective of chaos // Journal of Physics Conference Series. 2021. Vol. 1889, N5. P. 052016. DOI: 10.1088/1742-6596/1889/5/052016 / Kozlova VV, Galkin VA, Filatov MA. Diagnostics of brain neural network states from the perspective of chaos. Journal of Physics Conference Series. 2021;1889(5):052016. DOI: 10.1088/1742-6596/1889/5/052016.

13. Filatova O.E., Bashkatova Yu.V., Shakirova L.S., Filatov M.A. Neural network technologies in system synthesis // IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering. 2021. Vol. 1047. P. 012099. DOI: 10.1088/1757-899X/1047/1/012099 / Filatova OE, Bashkatova YuV, Shakirova LS, Filatov MA. Neural network technologies in system synthesis. IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering. 2021;1047:012099. DOI: 10.1088/1757-899X/1047/1/012099.

14. Filatov M.A., Poluhin V.V., Shakirova L.S. Identifying objec-

tive differences between voluntary and involuntary motion in biomechanics // Human. Sport. Medicine. 2021. Vol. 21, N1. P. 145–149 / Filatov MA, Poluhin VV, Shakirova LS. Identifying objective differences between voluntary and involuntary motion in biomechanics. Human. Sport. Medicine. 2021;21(1):145-9.

15. Filatova O.E., Maistrenko E.V., Boltaev A.V., Gazya G.V. The influence of industrial electromagnetic fields on cardio-respiratory systems dynamics of oil-gas industry complex female workers // Ecology and Industry of Russia. 2017. Vol. 21, N7. P. 46–51 / Filatova OE,

Maistrenko EV, Boltaev AV, Gazya GV. The influence of industrial electromagnetic fields on cardio-respiratory systems dynamics of oil-gas industry complex female workers. Ecology and Industry of Russia. 2017;21(7):46-51.

16. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Kitanina K.Y., Eskov V.V., Ilyashenko L.K. Examination of statistical instability of electroencephalograms // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019. Vol. 168, N1. P. 5–9 / Zilov VG, Khadartsev AA, Kitanina KY, Eskov VV, Ilyashenko LK. Examination of statistical instability of electroencephalograms. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019;168(1):5-9.

Библиографическая ссылка:

Коннов П.Е., Топазова О.В., Трофимов В.Н., Еськов В.В., Самойленко И.С. Нейросети в идентификации главных клинических признаков при актиническом дерматите // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №2. С. 115–118. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-115-118. EDN IJXYOO.

Bibliographic reference:

Konnov PE, Topazova OV, Trofimov VN, Eskov VV, Samoilenko IS. Neyroseti v identifikatsii glavnykh klinicheskikh priznakov pri aktinicheskom dermatite [Neuronnetwork for identification of main clinical parameters under actinic dermatite]. Journal of New Medical Technologies. 2023;2:115-118. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-115-118. EDN IJXYOO. Russian.

Раздел IV

НОВОСТИ, СОБЫТИЯ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ, ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

Section IV

NEWS, EVENTS AND MEMORABLE DATES, LETTERS TO THE EDITOR

УДК: 61

НАУКА О ЛЮБВИ К ПАЦИЕНТУ

Т.Н. КОЖЕВНИКОВА, В.Г. САПОЖНИКОВ, И.В. КУЛАГИН

*ФГБОУ ВО Тульский государственный университет, медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия*

Аннотация. Евгений Сергеевич Боткин не сделал грандиозных открытий, не создал революционной теории, не проложил новых путей в медицине, но этот лейб-медик не просто врач императорской семьи, он – величайшее явление в нашей истории. Его глубокая вера и философия и определенные ими взгляды на взаимоотношения с детьми, коллегами и пациентами, на жизнь и смерть, ставят Боткина на совершенно уникальное место в ряду русских врачей. **Цель исследования** оценить важную роль нравственного поведения человека, оказывающего врачебную помощь, разобраться в вопросах профессиональной этики в области медицины и ознакомиться с исключительной историей жизни великого русского врача, лейб-медика последнего русского императора, Е.С. Боткина. **Материалы и методы исследования.** В качестве анализируемой информации были использованы данные библиотеки биоэтики вице-президента межправительственного комитета по биоэтике ЮНЕСКО академика РАН А.Г. Чучалина. **Результаты и их обсуждение.** Вопросами медицинской этики пронизано все творческое наследие и жизнь Е.С. Боткина. За несколько лет до своей кончины он получил титул потомственного дворянина. Для своего герба он выбрал девиз: «Верю, верностью, трудом». В этих словах как бы сконцентрировались все жизненные идеалы и устремления доктора Боткина. В духе православного мировоззрения он верит в духовную неразрывность бессмертия души и человеческой добродетели, и смерть не расценивается им как трагическое событие. Стараниями академика Чучалина Священным Синодом 2-3 февраля 2016 года Евгений Боткин возведен в лик святых. Вера в свое предназначение позволила Боткину принять одно из главных нравственных решений в своей жизни – добровольно пойти на мученическую смерть вместе со своими Венценосными Пациентами, «оставляя своих детей круглыми сиротами». Врачеванию можно научиться в учебном заведении, но добродетелям, которые ещё в древности провозгласил Гиппократ, следует учиться на протяжении всей жизни. **Заключение.** Жизненный путь Е.С. Боткина, его нравственные жизненные принципы, этические воззрения, а главное вся его врачебная деятельность убедительно показывают, что это не только врач, но и человек колоссальной культуры, недюжинного ума, великой души и высокого духа. Его работы несомненно представляют большой интерес для всех людей и в первую очередь для студентов старших курсов, аспирантов, преподавателей как гуманитарных (медицинских в первую очередь), так и естественных специальностей и ориентированы на сложную задачу гуманизации всех сфер современного общества, где высшей ценностью является жизнь человека.

Ключевые слова: Е.С. Боткин биография, медицинская этика, верность профессии, любовь к пациенту.

THE SCIENCE OF LOVE TO THE PATIENT

T. N. KOZHEVNIKOVA, V. G. SAPOZHNIKOV, I. V. KULAGIN

FGBOU VO Tula State University, Medical Institute, st. Boldina, 128, Tula, 300012, Russia

Abstract. Introduction. Evgeny Sergeevich Botkin did not make grandiose discoveries, did not create a revolutionary theory, did not pave new paths in medicine, but this life doctor is not just a doctor of the imperial family, he is the greatest phenomenon in our history. His deep faith and philosophy and their views on relationships with children, colleagues and patients, on life and death, put Botkin in a completely unique place among Russian doctors. **The purpose of the study** is to assess the important role of the moral behavior of a person providing medical care, to understand the issues of professional ethics in the field of medicine and to get acquainted with the exceptional life story of the great Russian doctor, life physician of the last Russian emperor, Evgeny Sergeevich Botkin. **Materials and research methods.** The data of the Bioethics Library of the Vice-President of the Intergovernmental Committee on Bioethics of UNESCO, Academician of the Russian Academy of Sciences A.G. Chuchalin were used as the analyzed information. **Results and its discussion.** Questions of medical ethics permeate the entire creative heritage and life of E. S. Botkin. A few years before his death, Evgeny Sergeevich received the title of hereditary nobleman. For his coat of arms, he chose the motto: "By faith, fidelity, work." In these words, as it were, all the life ideals and aspirations of Dr. Botkin were concentrated. In the spirit of the Orthodox worldview, he

believes in the spiritual inseparability of the immortality of the soul and human virtue, and death is not regarded by him as a tragic event. Through the efforts of Academician A. G. Chuchalin, the Holy Synod on February 2-3, 2016, Evgeny Botkin was elevated to the rank of saints. Faith in one's destiny allowed E.S. Botkin to make one of the main moral decisions in his life – to voluntarily go to martyrdom along with his Crowned Patients, "leaving his children complete orphans." Evgeny Sergeevich Botkin, sharing the idea of the immortality of the soul, could not but have as the highest goal of life – the salvation of the soul. Medicine can be learned in an educational institution, but the virtues that Hippocrates proclaimed in ancient times cannot be learned – they must be possessed. **Conclusion.** E.S. Botkin is not only a doctor, but also a man of colossal culture, remarkable mind, great soul and high spirit. His works are of interest to senior students, graduate students, teachers of both humanitarian (primarily medical) and natural specialties and are focused on the difficult task of humanizing modern education in the context of the next scientific and technological revolution.

Keywords: E.S. Botkin, life doctor, medical ethics, faith, fidelity, work, love to patient.

Введение. Сегодня, в век новых открытий в области изучения заболеваний и методов их лечения, в условиях комерциализации медицины – мы все дальше уходим от проблемы взаимоотношений врача и пациента, медицинской этики, изучающей вопросы морали и нравственности, а также принципов поведения медицинских работников в процессе их профессиональной деятельности. Медицинская этика, как часть общей этики, рассматривает вопросы нравственности врача, включая совокупность норм его поведения и морали, чувство профессионального долга и чести, совести и достоинства. В связи с этим тема святого Русской православной церкви, страстотерпеца, праведного, русского врача, лейб-медика семьи Николая II, который был расстрелян вместе с Царской семьей, Е.С. Боткина представляется весьма важной для каждого врача и – шире – для каждого гражданина России. Е.С. Боткин не сделал грандиозных открытий, не создал революционной теории, не проложил новых путей в медицине, но этот лейб-медик не просто врач императорской семьи, он – величайшее явление в нашей истории. Значение его опыта для современного врачебного общества многопланово.

Во-первых, Боткину одинаково дорог был любой человек, попадавший под его опеку – и умирающий солдатик, и цесаревич, и императрица. Это основной принцип российской медицинской школы – служение больному человеку определяется не регламентами, чинами и статусом пациента, а долгом врача.

Во-вторых, хотя его эпистолярное наследие невелико, оно уникально. Он единственный описал, как именно следует любить больного человека. Эта любовь заключается в открытом к пациенту сердце врача, в том, что врач общается с пациентом по-другому, не так, как мы это делаем в быту, на особом языке. Евгений Сергеевич показал, что любовь к пациенту в первую очередь проявляется в том, как врач выстраивает диалог с ним. И успех врачевания напрямую зависит от правильно налаженного общения с пациентом.

В-третьих, Боткин может служить примером и в вопросах врачебной этики. Он был истинно, по-христиански терпим и терпелив, тем самым демонстрируя высокие принципы врачебной этики. Его глубокая вера и философия, и определенные ими взгляды на взаимоотношения с детьми, коллегами и паци-

ентами, на жизнь и смерть, ставят Боткина на совершенно уникальное место в ряду русских врачей. В образе этого лейб-медика, до конца исполнившего свой долг, прославлена вся русская медицина.

Е.С. Боткин родился 27 мая 1865 года в Царском Селе в семье известного русского врача-терапевта Сергея Петровича Боткина. Мальчик рос в благой атмосфере любви и веры, в семье, где выше всего ставились нравственные принципы. С самых юных лет Боткин приобретал добрый христианский нрав. С детства он был великодушным, скромным и сострадательным [1]. Евгений получил основательное домашнее образование, которое позволило ему в 1878 году поступить сразу в пятый класс 2-й Санкт-Петербургской классической гимназии. В 1882 году он окончил гимназию и стал студентом физико-математического факультета Санкт-Петербургского университета. Однако, сдав экзамены за первый курс университета, он поступил на младшее отделение открывшегося подготовительного курса императорской военно-медицинской академии. В 1889 году Евгений успешно окончил академию и с января 1890 года начал свою трудовую деятельность в Марининской больнице для бедных. В 1897 году Е.С. Боткин был удостоен звания приват-доцента по внутренним болезням с клиникой. На своей первой лекции он сказал студентам о самом важном в деятельности врача: *«Пойдемте все с любовью к больному человеку, чтобы вместе учиться, как быть ему полезными»*.

В 1904 г. началась Русско-японская война, и Боткин, оставив жену и детей, добровольцем отправился на Дальний Восток. Во время войны он не только показал себя прекрасным врачом, но и проявил личные храбрость и мужество. Он написал с фронта множество писем, из которых составила целая книга – «Свет и тени русско-японской войны 1904-1905 годов». Императрица Александра Феодоровна, прочитав книгу Боткина, пожелала, чтобы Евгений Сергеевич стал личным доктором Царской семьи и с 13 апреля 1908 года Боткин был назначен лейб-медиком Высочайшего двора [2].

В феврале 1917 года в России произошла революция. Царская семья была арестована и заключена под стражу в Александровском дворце. Евгений Сергеевич не оставил своих царственных пациентов и добровольно решил остаться с ними, несмотря на упразднение должности и отсутствие жалованья [2].

Когда Царскую семью было решено перевезти в Тобольск, доктор Боткин оказался среди немногих приближенных, которые добровольно последовали за государем в ссылку. В это время он продолжал выполнять свои обязанности: лечил не только членов Царской семьи, но и простых горожан. В апреле 1918 года доктор Боткин вызвался сопровождать царскую чету в Екатеринбург, оставив в Тобольске своих родных детей.

В ночь с 16 на 17 июля 1918 года Царская семья, их приближенные, в том числе и доктор Боткин, были расстреляны в подвале дома Ипатьева [2].

Вопросами медицинской этики пронизано все творческое наследие и жизнь Е.С. Боткина. За несколько лет до своей кончины Евгений Сергеевич получил титул потомственного дворянина. Для своего герба он выбрал девиз: *«Верю, верностью, трудом»*. В этих словах как бы сконцентрировались все жизненные идеалы и устремления доктора Боткина. Глубокое внутреннее благочестие, самое главное – жертвенное служение ближнему, непоколебимая преданность Царской семье и верность Богу и Его заповедям во всех обстоятельствах, верность до смерти.

Философию морали доктора Боткина невозможно понять без учета того факта, что он был глубоко верующим человеком, принадлежащим к восточнохристианской религиозной традиции. Он глубоко верил в очищающее действие страдания и бессмертие души [2].

Как большинство интеллигентов того времени, в начале он относится к вере индифферентно, но в последствии Бог вошел в его жизнь. *«Среди нас было мало верующих, – писал он о выпускниках академии незадолго до смерти, летом 1918-го, – но принципы, исповедуемые каждым, были близки к христианским. Если к делам врача присоединяется вера, то это по особой к нему милости Божией. Одним из таких счастливых – путём тяжкого испытания, потери моего первенца, полугодовалого сыночка Сережи, – оказался и я»*. Боткин был истинным христианином и не боялся ни страданий, ни смерти: *«Мне представляется смерть доброй, любящей женщиной в белом, с материнской нежностью и сверхъестественной силой поднимающей умирающего на руки. Он чувствует в это время необычайную легкость, ему кажется, что он подымается на воздух и испытывает истинное блаженство...»*. В духе православного мировоззрения он верит в духовную неразрывность бессмертия души и человеческой добродетели, и смерть не расценивается им как трагическое событие [2].

Стараниями академика А.Г. Чучалина Священным Синодом 2-3 февраля 2016 года Евгений Боткин был причислен к лику святых.

Представления о добродетели у Е.С. Боткина никогда не расходились с делом. Он считал миссию врача Служением, сродни священническому, поэтому ни-

когда не мог поступиться раз данным словом, присягой или принятыми на себя обязательствами [2].

Верный врачебному долгу, он лечил Императрицу, Императора и Наследника, Великих княжон, княгиню Шувалову и графиню Юсупову, пациентов Мариинской больницы для бедных, раненых солдат (проявляя настоящее мужество), а также самых простых людей: слуг, извозчиков, конюхов, приказчиков, сапожников. Их и их семьи. И причем бесплатно. В Тобольске, помогая бедным, *«он не пропускал ни одного дома, самого скромного и отдаленного, и не отказывался даже зимой, когда было очень холодно»*, – пишет его дочь Т.Е. Боткина в книге «Воспоминания о Царской Семье», как бы расчищая лик святого доктора Евгения (Боткина) для потомков.

Вера в свое предназначение позволила Е.С. Боткину принять одно из главных нравственных решений в своей жизни – добровольно пойти на мученическую смерть вместе со своими Венценосными Пациентами, *«оставляя своих детей круглыми сиротами»* [2].

В своем исповедальном письме он позднее напишет: *«Меня поддерживает убеждение, что «претерпевший до конца, тот и спасется». Это оправдывает и последнее мое решение, когда я не колебался покинуть своих детей круглыми сиротами, чтобы исполнить свой врачебный долг до конца. Как Авраам не колебался по требованию Бога принести Ему в жертву своего единственного сына. И я твердо верю, что так же, как Бог спас тогда Исаака, Он спасет теперь и моих детей, и сам будет им отцом...»*.

Евгений Сергеевич глубоко верил в возможность нравственного совершенствования как отдельного человека, так и человечества в целом: *«Чтобы человечество улучшилось в этом отношении... каждый человек должен над собой работать и стараться подчинить свою плоть себе, а не быть у нее в рабстве... И работа его никогда не пропадет даром; он не только уберет свое тело и свою душу, но и передаст свои завоевания по наследству детям своим... Не надо забывать, что все, что отвоено у плоти, прилагается духу, и таким путем человек становится выше, духовнее, действительно приближается к образу и подобию Божию»* [2].

Е.С. Боткин, разделяя идею бессмертия души, не мог не иметь как высшую цель жизни – спасение души. Свет идеи вечной жизни пронизывает размышления Евгения Сергеевича о каждой моральной жизненной ситуации. Доктор Е.С. Боткин, как и его родные братья Сергей и Александр, являются выдающимися представителями научной терапевтической клинической школы своего отца Сергея Петровича Боткина. О методах работы С.П. Боткина сегодня мы можем судить на основании его основополагающих трудов, по которым учились многие поколения врачей, – это его «Клинические лекции» (1885 г.) и «Курс клиники внутренних болезней» (1867 г.) [2].

О своем решении заниматься внутренней медициной юный Е.С. Боткин писал, ссылаясь на волю отца С.П. Боткина: «...для меня воля эта свята, воля не только отца, но и незаменного учителя. Всей душой стремлюсь я выполнить ее и молю небо о том, чтобы оно помогло мне исполнить хотя бы малейшую долю того, что думал сделать из меня папа» [2]. В этих словах мы слышим о необходимости наставничества, которое было широко распространено в советское время и, к сожалению, утрачивает свое значение сегодня. Есть что-то очень знакомое, чеховское, в облике двух русских интеллигентов – отца и сына Боткиных. Им выпал непростой жизненный путь, на котором им пришлось пройти войны, испытания, известность. Но всегда они оставались верными своему слову, долгу, чести – тем достоинствам истинного русского интеллигента, которые продолжают восхищать мир и в XXI веке.

Творческое наследие Е.С. Боткина невелико. По сути, две лекции «Больные в больнице», «Что значит "баловать больных"», книга «Свет и тени Русско-японской войны» и несколько писем братьям, сыновьям и дочери — это все, что история сохранила для нас.

В совокупности они представляют собой уникальное и целостное пособие по нравственному воспитанию молодого поколения врачей. В первой его части – в лекциях для студентов – он формулирует необходимые врачу нравственные качества (добродетели). В письмах с Русско-японской войны Е.С. Боткин приводит многочисленные примеры высоконравственных поступков русского солдата и военных врачей. И наконец, в письмах к родным, особенно в последнем (предсмертном) письме брату Александру он делает попытку обобщить врачебный опыт и сформулировать некие принципы своего профессионального служения [2].

Итак, в лекциях для студентов Е.С. Боткин подчеркивает те нравственные качества врача, которые вызывают доверие у больного, описывает в чем конкретно должно проявляться «человеческое отношение к больным». Следуя завету своих учителей, Е.С. Боткин обратился к студентам военно-медицинской академии со следующими словами: «Знакомство с душевным миром больного врачу не менее важно, чем представление об анатомических изменениях и нарушении физиологических функций тех или других клеток его тела...».

Основным отличием клинической больницы является то, что «лечащийся в ней обязан предоставлять свое больное тело на изучение целому ряду чужих для него людей». «Не то обыкновенная больница», – пишет Е.С. Боткин, «...сюда больной приходит как бы к себе домой (основной тезис: "больница для больного". Прим. ред.), и завоевать его доверие можно лишь одним путем – путем "высокой степени человеческого отношения к больным, которым отличается русский врач"» [2].

В чем же конкретно должно проявляться «человеческое отношение к больным»?

Прежде всего, это умение внимательно слушать. «Умение слушать – это то драгоценное свойство, которое располагает к откровенности, которое заставляет чужих людей нести к вам свои заветные мечты и думы, которое заставляет их выкладывать перед вами душу. Вы спросите меня, как приобрести это умение? Для этого необходимо только одно условие: ваше сердечное участие к больному и искренний интерес к его рассказу» [2].

Не менее важной составляющей «человеческого отношения к больному» является и умение наблюдать больного в больнице, где «нам больше всего и приходится... следить за всеми подробностями. Здесь, конечно, следует отложить в сторону всякую брезгливость и помнить, что никакое дело, даже самое на вид неприглядное, не может уронить достоинство врача, если он делает его ради пользы больного. Больные понимают это и ценят...». Боткин дает блестящий пример анализа каждого болезненного явления.

Евгений Сергеевич подчеркивает значение умения врача наблюдать за собой во избежание ложных диагностических заключений. «Врач должен постоянно помнить о возможности самовнушения и бояться его еще гораздо больше, чем ошибочности показания больного: если врач ошибется не в пользу больного, уступив его просьбам, он будет, конечно, мучиться, но если он сделает такую же ошибку вопреки просьбам больного, на основании собственной самонадеянности и самоуверенности, то она еще во много раз тяжелее ляжет на его душу» [2].

Во второй лекции «Что значит "баловать больных"» Е.С. Боткин отвечает на вопрос, насколько оправданно для больного столь внимательное отношение к нему со стороны врача. Не приведет ли это к тому, что мы избалуем его, как иногда «родители балуют своих детей»? Безусловно и однозначно – нет, говорит Е.С. Боткин. Забота врача о больном и его окружающих «неразрывно связана с тем же основным стремлением его к возможно большей успешности лечения. Ему (больному. – Прим. ред.) необходима бодрость духа и свежесть сил... – этих могущественных союзников врача в борьбе за человеческую жизнь» [2].

«Нужно лечить не болезнь, а больного», любил повторять его отец Сергей Петрович (имелось в виду, что люди различны, нельзя их лечить одинаково). Мы видим, что для Евгения Сергеевича эта мысль получила ещё одно измерение: нужно помнить о душе пациента, и насколько это важно для исцеления. «Раз приобретенное вами доверие больных переходит в искреннюю привязанность к вам, когда они убеждаются в вашем неизменно сердечном к ним отношении. Когда вы входите в палату, вас встречает радостное и приветливое настроение – драгоцен-

ное и сильное лекарство, которым вы нередко гораздо больше поможете, чем микстурами и порошками... Только сердце для этого нужно, только искреннее сердечное участие к больному человеку. Так не скупитесь же, приучайтесь широкой рукой давать его тому, кому оно нужно» [2].

Если же врач, чтобы не «баловать больного», не сделает ничего из вышеуказанного, то есть. не «выслушает пришедшего к нему», не «войдет во все мелочи бед его», не «поможет ему устранить их», не «поднимет дух его» и не «поддержит тело его», то «не даст ли он голодному камень вместо хлеба»? (Мф.7, 8-11), – вопрошает Е.С. Боткин в заключительной части своих лекций, отсылая за ответом своих слушателей к известным словам о милосердии из Евангелия [2].

Вторая часть публикуемого наследия Е.С. Боткина представлена письмами супруге с Русско-японской войны (1904-1905 гг.). Врачеванию можно научиться в учебном заведении, но добродетелям, которые ещё в древности провозгласил Гиппократ, научиться невозможно – ими надо обладать. Е.С. Боткин не был голословным исповедником своих принципов. Следуя заветам и традициям своих предшественников, выпускников и преподавателей Военно-медицинской академии, с началом Русско-японской войны он добровольно уехал со своими учениками на арену военных действий в качестве помощника главуполномоченного Российского общества Красного Креста при действующих армиях по медицинской части. Боткину и самому доводилось перевязывать раненых на передовой, когда снаряды рвались так близко, что его осыпало землей. В первых же письмах мы находим скупое описание его военных подвигов. Так, во время выезда на передовую он попал под артобстрел. Первая шрапнель разорвалась вдалеке, но затем снаряды начали ложиться все ближе, так что выбитые ими камни полетели в людей и лошадей. Боткин хотел уже покинуть опасное место, когда подошел раненный в ногу солдат. «Это был перст Божий, который и решил мой день», – вспоминал Боткин. «Иди спокойно», – сказал он раненому, – я останусь за тебя». Взял санитарную сумку и отправился к артиллеристам. Орудия били непрерывно, и земля, покрытая цветочками, тряслась под ногами, а там, где падали японские снаряды, буквально стонала. Евгению Сергеевичу поначалу показалось, что стонет раненый, но потом убедился, что именно земля. Это было страшно. Впрочем, за себя Боткин не боялся: «Никогда ещё я не ощущал в такой мере силу своей веры. Я был совершенно убеждён, что, как ни велик риск, которому я подвергался, я не буду убит, если Бог того не пожелает; а если пожелает – на то Его святая воля» [2].

В другом эпизоде на брошенном при отступлении полустанке Боткин находит раненого солдата. Тот страшится, что вот-вот нагрянут японцы и сани-

тарная повозка не успеет их вывезти. «Не успеем – боится раненый. Успеем, – отвечает Боткин, а если не успеем, так я останусь с тобой». Раненый успокоился: вместе с Боткиным – не страшно. Боткин остался с солдатом. Той ночью 1918 г. в Ипатьевском подвале Боткин остался с Царской семьей и вместе с Царственными Страстотерпцами шагнул в бессмертие.

Как врач он неоднократно описывает «нескрашенные ужасы войны» [письмо от 3 сентября 1904 г., Мукден] и не может примириться с бессмысленностью кровавой бойни. В громовых раскатах ему слышится «стон земли» и «глас Божий». «Стойте, люди! – казалось, говорил Божий гнев – Очнитесь! Тому ли я учу вас, несчастные! Как дерзаете вы, недостойные, уничтожать то, чего не можете создать?! Остановитесь, безумные!» [письмо от 9 октября 1904 г., Мукден] [2].

Общечеловеческое неприятие убийства и смерти отразилось на его отношении к войне, а идеи пацифизма он выскажет в письмах не раз. «Я удручаюсь все более и более ходом нашей войны...» [письмо от 16 мая 1904 г., Ляоян]. Или «Да, я устал, я невыразимо устал, но устал только душой. Капля по капле истекало сердце мое...» [письмо от 9 октября 1904 г., Мукден]. В другом письме он пишет: «Солдаты и офицеры в огромном большинстве дерутся великолепно и вечная беда, что приказ к отступлению приходит и неожиданно, и не везде одновременно, и частью не соответствуя, как будто, общему положению дела». Нельзя не отметить социально-политическую окраску пацифизма Е.С. Боткина: «Это господская война, говорят будто солдаты. Различные сектантские и политические агитаторы тоже посеяли свое семя» [письмо от 27 октября 1904 г., Чансаматун], однако общий тон большинства его писем позитивный, с глубокой верой в силу и непобедимость «нашего воинства» (письмо от 25 мая 1904 г., Вандзялин) [2].

Как врач, Евгений Сергеевич Боткин не одобряет привычки одного из своих коллег «рассуждать с другим врачом о больном при нем же или при его родных. Это все равно что показывать публике или печатать свой черновик со всеми помарками и летучими заметками, – пишет Е.С. Боткин в одном из своих писем и продолжает: Бывает и у меня, конечно, черновая работа, и в душу закрадываются постоянно излишние страхи, но я считаю, что и то и другое должно оставаться в душе врача, что в этом уж его судьба – переваривать все это в себе самом, не делясь своей тяготой с больным и его окружающими и не вовлекая их, неподготовленных, в свою черновую работу» [письмо от 5 апреля 1914 г.] [2].

Подобная «черновая работа» мысли происходила у него постоянно: он много думал, анализировал, переживал. При этом Е.С. Боткин всегда свято хранил врачебную тайну и был сторонником т.н. «рациональной практической медицины» основополож-

ником которой в России был его отец [2].

Умению хранить врачебную тайну при Царском дворе всегда придавалось особое значение, поскольку сведения о состоянии здоровья руководящих деятелей страны и прогноз их здоровья при определенных условиях могли стать острым оружием в борьбе за власть. По воспоминаниям начальника канцелярии Министерства императорского двора А.А. Мосолова о Е.С. Боткине: «Боткин был известен своей сдержанностью, никому из свиты не удалось узнать от него, чем больна государыня и какому лечению следуют царица и наследник». О Боткине написано мало воспоминаний современников. По-видимому, он действительно был «отчужден» от них знанием важных врачебных и государственных тайн.

Трудно себе представить, сколько «черновой работы» мысли потребовало лечение главного пациента доктора Боткина – цесаревича Алексея, у которого оказалась тяжелая наследственная болезнь свертывающей системы крови – гемофилия (тип В) [2]. При угрожающих жизни цесаревича состояниях доктор Боткин днями и ночами не отходил от постели больного мальчика, используя все доступные в то время медицинские средства и окружая его человеческой заботой. Ребенок чувствовал это искреннее отношение и как-то сказал ему: «Я вас люблю всем своим маленьким сердцем» (письмо от 28 марта 1914 г.) [2].

К сожалению, медицина того времени могла предложить немного: поднятие конечности, из которой возникало кровотечение, давящая повязка с желатиной, жгут или лигатура на приводящую артерию, подкожные впрыскивания 2% раствора желатины, внутрь препараты спорыньи, железа, надпочечников, вливание в вены стерильного физиологического раствора (первые попытки лечить аспирином еще более усугубляли течение болезни), покой суставов, гипсовая повязка, бинтование, массаж, активные и пассивные движения.

Отметим, что в те годы появились первые сообщения о возможности использования препаратов крови при гемофилии с целью замещения недоста-

ющих в крови факторов свертывания. Знаменитый американский врач Уильям Ослер одним из первых рекомендовал введение свежей сыворотки крови или цитратной крови по 20-30 мл (недостающий фактор содержится в свежей крови, хотя и в малых количествах). Некоторые коллеги доктора Боткина пытались убедить его немедленно приступить к самым радикальным методам лечения (в частности, переливанию крови), но он, как опытный врач, не мог применить для лечения Наследника малоизвестный в те годы метод лечения. Не поддерживал он и терапевтические «духовные практики» известного «старца» Григория Распутина [2].

Заключение. Жизненный путь Е.С. Боткина, его нравственные жизненные принципы, этические воззрения, а главное вся его врачебная деятельность убедительно показывают, что это не только врач, но и человек колоссальной культуры, недюжинного ума, великой души и высокого духа [3].

Его работы несомненно представляют большой интерес для всех людей и в первую очередь для студентов старших курсов, аспирантов, преподавателей как гуманитарных (медицинских в первую очередь), так и естественных специальностей и ориентированы на сложную задачу гуманизации всех сфер современного общества, где высшей ценностью является жизнь человека [2].

Литература / References

1. Верный Богу и Царю: житие святого страстотерпца Евгения Боткина (1865-1918). Екатеринбург: Изд-во Александро-Невского Ново-Тихвинского женского монастыря, 2018. 496 с. / Faithful to God and the Tsar: the life of the holy martyr Evgeny Botkin (1865-1918). Yekaterinburg: Publishing House of the Alexander Nevsky Novo-Tikhvin Convent; 2018. Russian.
2. Страстотерпец врач Евгений. Доктор Е.С. Боткин / Сост. Чучалин, прот. Сергей (Филимонов). М.: Вече, 2019. 288 с. / Passion-bearer doctor Eugene. Dr. E. S. Botkin / Comp. Chuchalin, prot. Sergius (Filimonov). Moscow: Veche; 2019. Russian.
3. Царский лейб-медик: жизнь и подвиг Евгения Боткина / Сост. О. Т. Ковалевская. СПб.: «Царское село», 2014. 536 с. / Tsar's life physician: the life and exploits of Evgeny Botkin / Comp. O. T. Kovalevskaya. St. Petersburg: "Tsarskoye Selo"; 2014. Russian.

Библиографическая ссылка:

Кожевникова Т.Н., Сапожников В.Г., Кулагин И.В. Наука о любви к пациенту // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №2. С. 119–124.

Bibliographic reference:

Kozhevnikova TN, Sapozhnikov VG, Kulagin IV. Nauka o lyubvi k patsientu [The science of love to the patient]. Journal of New Medical Technologies. 2023;2:119-124.

Юбиляру - 70



21 июля 2023 года исполняется 70 лет со дня рождения известного отечественного ученого, клинициста, педагога и пионера в области магнитно-резонансной томографии в нашей стране, доктора медицинских наук, профессора, академика РАЕН, профессора кафедры Спортивной медицины Российского Университета Спорта (ГЦОЛИФК) **ОЛЕГА ИГОРЕВИЧА БЕЛИЧЕНКО**.

Олег Игоревич родился 21 июля 1953 года. В 1976 году, после окончания лечебного факультета 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, О.И. Беличенко поступил в клиническую ординатуру НИИ Кардиологии им. А.Л. Мясникова Академии Медицинских Наук СССР, а в 1978 году стал аспирантом того же института. Его учителем и наставником был выдающийся советский кардиолог, доктор медицинских наук, профессор Г.Г. Арабидзе. Уже в те годы основные научные интересы О.И. Беличенко были связаны с одной из главных проблем кардиологии – артериальной гипертонией. Будучи аспирантом, О.И. Беличенко неоднократно становился лауреатом конкурсов молодых ученых НИИ Кардиологии им. А.Л. Мясникова. В 1982 году им была успешно защищена кандидатская диссертация на тему: «Сцинтиграфия почек в диагностике и оценке эффективности лечения симптоматических почечных гипертензий» (руководители – профессора Г.Г. Арабидзе и А.А. Крамер), в дальнейшем включенная в список лучших кандидатских диссертаций года, согласно оценке ВАК СССР. После окончания аспирантуры О.И. Беличенко работал младшим научным сотрудником в отделении симптоматической артериальной гипертензии НИИ Кардиологии им. А.Л. Мясникова (руководитель – профессор Г.Г. Арабидзе).

В 1984 году О.И. Беличенко, в должности старшего научного сотрудника, принял участие в создании и работе первой в СССР научно-клинической лаборатории магнитно-резонансной томографии, возглавляемой видным отечественным кардиологом, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАМН и РАН Ю.Н. Беленковым. За достаточно короткий срок, Олег Игоревич стал известным специалистом (как в нашей стране, так и за рубежом) в области МР-томографии.

Результатом его активной, многолетней научной и клинической работы стала защита в 1990 году первой, на территории бывшего СССР и стран Восточной Европы, докторской диссертации, посвященной применению МР-томографии в клинической практике: «Клиническое применение магнитно-резонансной томографии в диагностике и оценке состояния органов-мишеней у больных артериальной гипертонией» (руководители – профессора Ю.Н. Беленков и Г.Г. Арабидзе). В 1995 году решением ВАК Российской Федерации О.И. Беличенко было присвоено ученое звание профессора по специальности «кардиология».

С 1989 по 2010 г.г. О.И. Беличенко работал в должности ведущего научного сотрудника отдела томографии НИИ Кардиологии ВКНЦ АМН СССР (РКНПК МЗ РФ), а также активно занимался педагогической деятельностью. С 2010 года – по настоящее время О.И. Беличенко является профессором кафедры Спортивной медицины РУС (ГЦОЛИФК), с 2010 по 2017 г.г. также был заместителем директора по научной работе НИИ Спортивной медицины (ГЦОЛИФК).

Основные направления научно-практической и педагогической деятельности Олега Игоревича – артериальная гипертензия, эндокринология, магнитно-резонансная томография и спортивная медицина.

О.И. Беличенко – автор более 500 научных работ, в том числе пяти монографий, трех руководств, двух учебников, семи курсов лекций, 13-ти учебно-методических и учебных пособий, трех патентов на изобретение. Под его руководством успешно защищены 14 кандидатских и докторских диссертаций, немало его учеников стали профессорами и занимают заметное место в различных сферах клинической медицины. Олег Игоревич многократно представлял нашу страну на различных крупнейших научных национальных и международных форумах. В 2013 году О.И. Беличенко был избран член.-корреспондентом РАЕН, а в 2017 - академиком РАЕН.

О.И. Беличенко награжден бронзовой медалью ВДНХ СССР (1995 год) и юбилейной медалью Правительства Москвы «850 лет Москвы» – 1997 год. Кроме того, награжден «Почетной Грамотой» РГУФКСМиТ «За многолетнюю работу и безупречное выполнение служебных обязанностей и в связи с 99-летием со дня основания ФГБОУ ВО «РГУФКСМиТ», имеется благодарность Министра Спорта РФ – 2019 год и «Почетной Грамотой» Министерства Спорта РФ в 2023 году.

О.И. Беличенко отличают широта интересов, высокая эрудиция, сочетающаяся с умением выделить главное звено в решении научных проблем, целеустремленность, трудолюбие и стремление направить свою деятельность на скорейшее решение стоящих перед ним вопросов. Много сил и энергии он отдает подготовке кадров, а также общественной работе. В период с 2010 по 2019 г.г. – Олег Игоревич являлся главным редактором журнала «Терапевт», а в настоящее время также входит в состав редколлегии еще двух рецензируемых ВАК российских журналов.

Отдавая много времени непосредственной работе, О.И. Беличенко постоянно находится в курсе современной жизни, глубоко знает историю, литературу, проблемы геополитики, спортивную жизнь. Главное хобби Олега Игоревича – фундаментальное знание спортивной (в первую очередь хоккейной и футбольной) историографии и статистики. О.И. Беличенко – автор более 100 различных публикаций по данным проблемам, в том числе автор и соавтор четырех энциклопедических изданий, трех книг и более 30-ти ежегодных футбольных и хоккейных справочников-календарей.

Свой юбилей О.И. Беличенко встречает полным сил и энергии, новых идей и замыслов, множеством различных планов на будущее и чувством абсолютной уверенности в выполнении всех поставленных перед ним задач.

Редакция журнала «Вестник новых медицинских технологий» поздравляет юбиляра и желает ему многих лет плодотворной научной и практической деятельности, здоровья и благополучия.

Юбиляру - 75



АДИЛЬ АСКЕРОВИЧ МАМЕДОВ родился 18 марта 1948 года.

В 1971 году окончил стоматологический факультет Алма-Атинского государственного медицинского института, как врач-стоматолог работал в сельской участковой, затем – в центральной районной больнице Джетысайского района Казахской ССР.

С 1975 по 1977 проходил обучение в клинической ординатуре в ЦНИИС МЗ СССР, по окончании которого работал в Солнцевской поликлинике детским врачом-стоматологом, а с 1978 года продолжил работу в ЦНИИС.

Работал в должности младшего научного сотрудника, затем старшего научного сотрудника. В 1986 году защитил кандидатскую диссертацию.

С 1995 по 1998 годы работал врачом-исследователем в Республиканском научно-практическом центре медико-социальной реабилитации детей и подростков с врожденной челюстно-лицевой патологией и тяжелыми нарушениями речи «БОНУМ» города Екатеринбурга. В 1997 году защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук по теме «Комплексная реабилитация больных с небно-глоточной недостаточностью и нарушением речи после ура-

нопластики».

С февраля 1998 года работал в должности старшего научного сотрудника в отделение детской челюстно-лицевой хирургии в ЦНИИС МЗ РФ. С 2002 года занял должность профессора кафедры детских болезней, а затем – должность заведующего кафедрой стоматологии детского возраста в ММА имени И.М. Сеченова.

В 2010 году кафедра была переименована в «Кафедру стоматологии детского возраста и ортодонтии».

А.А. Мамедов стал основателем и заместителем главного редактора журнала «Детская стоматология». Сегодня это журнал «Детская стоматология и профилактика», где он является редактором, входит в редакционные советы 3-х отечественных (входящих в перечень ВАК) и 3-х зарубежных журналов по стоматологии (Азербайджан, Казахстан, Узбекистан).

География его участия в конференциях, докладах, лекциях, консультациях и операциями охватывает различные регионы России и стран СНГ.

По его инициативе были созданы Южно-Сахалинский, Магаданский, Тульский, Липецкий центры реабилитации детей с черепно-челюстно-лицевой патологией, в которых он является научным консультантом. В настоящее время создается Республиканский Центр в Грозном, Областной Центр в Белгородской области и поддерживается научно-практический потенциал Волгоградского, Воронежского, Оренбургского, Самарского, Алтайского (Барнаул), Тверского Центров диспансеризации детей с врожденной патологией челюстно-лицевой области.

Является единственным в России специалистом, внедрившим в 2011 году практику оказания помощи детям с расщелиной губы и неба в периоде новорожденности.

Участник ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС (1986), миссии «Врачи мира без границ» в зону локальных конфликтов (1998), член Ассоциации ветеранов боевых действий МВД России (2009). Проводил операции детям с патологией челюстно-лицевой области в 2012 в Южном Судане, куда выезжал в составе гуманитарной миссии «Врачи мира без границ».

Является академиком Международной академии авторов научных открытий и изобретений (МАНОИ), академиком Международной академии информатизации (МАИ), академиком Российской академии медико-технических наук (РАМТН) и член корреспондентом Российской академии естественных наук (РАЕН). Был экспертом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РОСЗДРАВНАДЗОРА по детской стоматологии, сотрудничает с Международным благотворительным фондом «*International Cleft Lip and Palate Foundation*» (ICPF), находящимся в Японии, где является членом попечительского совета. Член Европейской ассоциации черепно-челюстно-лицевых хирургов (2007), входит в Совет Российской ассоциации челюстно-лицевых хирургов, член Американской ассоциации черепно-челюстно-лицевых хирургов – расщелина губы и неба (*American Cleft Palate-Craniofacial Association* (ACPA)), член Стоматологической ассоциации России (СтАР), Российского общества пластических, реконструктивных и эстетических хирургов (РОПРЕХ), Московского городского общества челюстно-лицевых хирургов.

С 2010 года в НИИПедиатрии – ведущий научный сотрудник хирургического отделения НИИ Педиатрии НЦЗД РАМН, до 2016 года – главный научный сотрудник НИИ Детской хирургии. С 1 августа 2016 года – руководитель службы челюстно-лицевой хирургии и стоматологии в Морозовской ДГКБ ДЗМ, в настоящее время Главный внештатный специалист челюстно-лицевой хирург ДГКБ 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ (2023).

Организатор и председатель Российского Благотворительного фонда помощи детям «Врожденная расщелина губы и неба» в течение 22 лет.

В 1989 году за разработку аппарата «Стафилопалатофарингометр» был удостоен бронзовой медали ВДНХ СССР.

Делегация России, возглавляемая А.А. Мамедовым, выиграла конкурс на проведение всемирного конгресса «*Cleft-2015*» в России, который прошел с 01 по 04 сентября 2015. В 2016 году принял участие во Всемирном конгрессе по расщелине губы и неба в Индии (*Chennai*), где был номинирован на звание «Лауреат Международной Гуманитарной Премии ICPF».

В 2012 году внесен в «Книгу почета» Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. «Заслуженный врач России» с 2014 г. Удостоен высшей награды Минздрава РФ – медали «За заслуги перед отечественным здравоохранением». С 2013 года являлся экспертом ВАК России при Минобрнауке по хирургическим наукам.

По результатам проведенных исследований в практическое здравоохранение внедрены свыше 100 авторских разработок, издано 4 монографии, 7 коллективных учебных пособий, получено 18 авторских свидетельств и патентов на изобретения, издано и применяется 12 методических рекомендаций. Под его руководством защищено 26 кандидатских и 3 докторские диссертации.

Автор более 470 научных публикаций, в т.ч. «Атласа хирургических способов лечения детей с врожденной расщелиной губы и неба». Монографии «Врожденная расщелина неба и пути ее устранения», куда вошли как авторские разработки, так и материалы более чем двадцатилетнего опыта работы в клиниках России и стран СНГ.



Редакция журнала «Вестник новых медицинских технологий» поздравляет юбиляра и желает ему многих лет плодотворной научной и практической деятельности, здоровья и благополучия.