

ISSN 1997-7689

№4(81)
2024

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru





МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru



Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-82488 от 10 декабря 2021

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

 **ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России**

Адрес: 603005, Нижний Новгород, пл.Минина и Пожарского, 10/1
E-mail: rector@pimunn.net

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Зав. редакцией — Н.А. Яркова

Литературный редактор — **О.В. Хлющева**
Корректор — **А.А. Глотова**
Художественный редактор, дизайнер, администратор сайта — **О.А. Салмина**
Переводчик — **Е.А. Захарова**

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

603104, Нижний Новгород, ул. Медицинская, 5

Приволжский исследовательский медицинский университет
Телефон: +7 (831) 422-13-70
E-mail: medalmanac@yandex.ru
Website: www.medalmanac.ru

Все права защищены.

Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. При перепечатке ссылка на журнал обязательна

ISSN печатной версии: 1997-7689
ISSN online-версии: 2499-9954

Подписной индекс – 33091 в
Объединенном каталоге «Пресса России». Т. 1. «Газеты и журналы»

Отпечатано в издательстве Приволжского исследовательского медицинского университета. Полиграфический участок
603104, Н. Новгород, ул. Медицинская, 5
Телефон 8 (831) 465-42-23, 465-47-02
www.kupi-medbook.ru

Выходит раз в три месяца
Цена свободная

© **МА** 2024

Заказ № 413

Дата выхода в свет 26.12.2024
Усл. печ. л. 15.47. Тираж 370 экз.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Карякин Николай Николаевич — д.м.н., ректор ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Антипенко Е.А., д.м.н., зав. кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Баврина А.П., к.б.н., доцент кафедры медицинской физики и информатики, руководитель Центра биомедицинской статистики, организации исследований и цифровой медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Боровкова Л.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Гажва С.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, заслуженный работник высшей школы РФ, президент Нижегородской ассоциации стоматологов, член совета СТАР, член Совета Общества врачей России
Гречканев Г.О., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Григорьева Н.Ю., д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической медицины ФГАУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (Н. Новгород)
Жукова О.В., д.фарм.н., зав. кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Изуткин Д.А., д.филос.н., профессор кафедры социально-гуманитарных наук ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Карпова И.Ю., д.м.н., профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Ковалишена О.В., д.м.н., зав. кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Макарова Е.В., д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Мордвинов А.А., к.филос.н., зав. кафедрой социально-гуманитарных наук ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Паршиков В.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Стронгин Л.Г., д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Успенская О.А., д.м.н., доцент, зав. кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Хрулев А.Е., д.м.н., доцент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Шлишко И.Л., д.м.н., доцент, зав. кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анисимов А.Ю., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, зав. кафедрой скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Казань)
Арутюнов Г.П., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и общей физиотерапии ФГАУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова (Москва)
Байриков И.М., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой и клиникой челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (Самара)
Беленков Ю.Н., д.м.н., профессор, академик РАН, член-корреспондент РАН, директор Клиники госпитальной терапии им. А.А. Остроумова, зав. кафедрой госпитальной терапии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)
Благодарова А.С., д.м.н., ректор ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (Пермь)
Брико Н.И., д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)
Денисов И.Н., д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой семейной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)
Дурново Е.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, директор Института стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)
Загайнов В.Е., д.м.н., зав. кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)
Заславский Д.В., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России (Санкт-Петербург)
Иллариошкин С.Н., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)
Ишмухаметов А.А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой организации и технологии производства иммунобиологических препаратов Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)
Клеменова И.А., д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)
Котельников Г.П., д.м.н., академик РАН, академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ, президент СамГМУ, зав. кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии им. академика РАН А.Ф. Краснова СамГМУ (Самара)
Курцер М.А., д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)
Маджидова Е.Н., д.м.н., профессор, член-корреспондент Евроазиатской академии медицинских наук, зав. кафедрой неврологии, детской неврологии и медицинской генетики Ташкентского педиатрического медицинского института (Ташкент)
Найговзина Н.Б., д.м.н., зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва)
Разумовский А.Ю., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой детской хирургии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)
Розин В.М., д.м.н., профессор, руководитель Университетской клиники хирургии детского возраста, директор Научно-исследовательского института хирургии детского возраста РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)
Сергиенко В.И., д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель Научно-исследовательского института физико-химической медицины (Москва)
Солонина А.В., д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации ПГФА (Пермь)
Тамразова О.Б., д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Трошина Е.А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зам. директора Центра по координации эндокринологической службы, руководитель Координационного совета НИИЦ эндокринологии, руководитель отдела терапевтической эндокринологии ЭНЦ МЗ РФ (Москва)
Фомин И.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика, директор Института терапии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)
Хелминская Н.М., д.м.н., профессор, академик РАЕН, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии стоматологического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)
Хлынова О.В., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера (Пермь)
Шахов Б.Е., д.м.н., профессор, зав. кафедрой рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)
Шкарин В.В., д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

№ 4 (81) 2024

The publication is registered by the Federal Service for Supervision of Communications and Mass Media
Mass Media Registration Certificate
PI No. FS 77-82488 dated December 10, 2021

Reviewed scientific-practical medical journal



**MEDICAL
ALMANAC**
www.medalmanac.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Karyakin Nikolay N., MD, DSc, Rector, Privolzhsky Research Medical University

ADVISORY BOARD

Antipenko E.A., MD, DSc, Head of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Privolzhsky Research Medical University
Bavrina A.P., PhD, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Physics and Informatics, Head of the Center for Biomedical Statistics, Organization of Research and Digital Medicine, Privolzhsky Research Medical University
Borovkova L.V., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University
Gazhva S.I., MD, DSc, Professor, Head of the Department, Privolzhsky Research Medical University
Grechkanov G.O., MD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University
Grigoryeva N.Yu., MD, DSc, Head of the Department of Clinical Medicine of the National Research Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod
Zhukova O.V., DSc, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Privolzhsky Research Medical University
Izutkin D.A., DSc, Professor of the Department of Social and Humanitarian Sciences, Privolzhsky Research Medical University
Karpova I.Yu., MD, Department of Pediatric Surgery, Privolzhsky Research Medical University
Kovalishena O.V., MD, DSc, Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University
Makarova E.V., MD, DSc, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Privolzhsky Research Medical University
Mordvinov A.A., PhD, Head of the Department of Social and Humanitarian Sciences, Privolzhsky Research Medical University
Parshikov V.V., MD, DSc, Professor of the Department of Hospital Surgery, Privolzhsky Research Medical University
Strongin L.G., MD, Professor, Head of the Department of Endocrinology and Internal Medicine, Privolzhsky Research Medical University
Uspenskaya O.A., MD, DSc, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Privolzhsky Research Medical University
Khrulev A.E., MD, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Privolzhsky Research Medical University
Shivko I.L., MD, Head, Department of Skin and Venereal Diseases, Privolzhsky Research Medical University

FOUNDER AND PUBLISHER

 **Privolzhsky Research Medical University,**
Ministry of Health of the Russian Federation
Minin and Pozharsky square, 10/1
Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation
E-mail: rector@pimunn.net

EDITORIAL STAFF

Head Editorial **N.A. Yarkova**
Literary Editor **O.V. Khlyusheva**
Corrector **A.A. Glotova**
Artistic editor, designer,
website administrator **O.A. Salmina**
Translator **E.A. Zakharova**

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE

st. Medical, house 5
Nizhny Novgorod, 603104, Russian Federation

Phone: +7 (831) 422-13-70
E-mail: medalmanac@yandex.ru
Website: www.medalmanac.ru

EDITORIAL BOARD

Anisimov A.Yu., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Emergency Medicine, Disaster Medicine and Mobilization Preparation of Health Care KSMA – Branch of FSBEI DPO RMANPO of the Ministry of Health of Russia (Kazan)
Arutyunov G.P., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Propaedeutics of Internal Diseases and General Physiotherapy Department, FSAEI HE RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)
Bayrikov I.M., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head Department and Clinic of Maxillofacial Surgery and Dentistry FSBEI HE SamSMU Ministry of Health of Russia (Samara)
Belenkov Yu.N., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Hospital Therapy Clinic named after A.A. Ostroumov, Head of the Department Hospital Therapy №1 of the First MGIMU named after I.M. Sechenov (Moscow)
Blagonravova A. S., MD, Rector of the Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner (Perm)
Briko N.I., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine First MGIMU named after I.M. Sechenov (Moscow)
Denisov I.N., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Family Medicine of the First MGIMU named I.M. Sechenov (Moscow)
Durnovo E.A., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Director of the Institute of Dentistry, Privolzhsky Research Medical University
Zagainov V.E., MD, DSc, Head of the Department of Faculty Surgery and Transplantation, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)
Zaslavsky D.V., DM, Professor, Department of Dermatovenereology, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg)
Illarionov S.N., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Brain Research, Scientific Center of Neurology (Moscow)
Ishmukhametov A.A., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Organization and Production Technology of Immunobiological Preparations of the First MGIMU named after I.M. Sechenov (Moscow)
Klemenova I.A., MD, DSc, Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)
Kotelnikov G.P., MD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of RAMS, Honorary Worker of Science of the Russian Federation, President of Samara State Medical University, Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery named after Academician of the Russian Academy of Sciences A.F. Krasnov, Samara State Medical University (Samara)
Kurtser M.A., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)
Madzhidova Y.N., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Euro-Asian Academy of Medical Sciences, Head of the Department of Neurology, Pediatric Neurology and Medical Genetics, Tashkent Pediatric Medical Institute (Tashkent)
Naygovzina N.B., MD, DSc, Head of the Department of Public Health and Health, MGIMSU named after A.I. Evdokimov (Moscow)
Razumovsky A.Yu., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pediatric Surgery, Faculty of Pediatrics RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)
Rozinov V.M., MD, DSc, Professor, Head of the University Hospital of Pediatric Surgery, Director of the Research Institute of Pediatric Surgery of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow)
Sergienko V.I., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Research Institute of Physical and Chemical Medicine (Moscow)
Soloninina A.V., Doctor of Philosophy, Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy of PSFA (Perm)
Tamrazova O.B., DM, Professor of the Department of Dermatovenereology with a course of cosmetology of the Russian Academy of Sciences, RUDN University (Moscow)
Troshina E.A., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the Center for the Coordination of Endocrinology Service, Head of the Coordinating Council of the Scientific and Research Center for Endocrinology, Head of the Department of Therapeutic Endocrinology, ENC of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)
Fomin I.V., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice, Director of the Institute of Therapy, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)
Helmskaya N.M., DM, Professor, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Professor of Maxillofacial Surgery and Dentistry, Faculty of Dentistry, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogova (Moscow)
Hlynova O.V., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy PSMU named after E.A. Wagner (Perm)
Shakhov B.E., MD, DSc, Professor, Head of the Department of X-Ray Endovascular Diagnostics And Treatment, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)
Shkarin V.V., MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)

All rights reserved.

Any reproduction of published materials without the written consent of the publisher is not allowed.
Reproducing any part of this material a reference to the Journal is obligatory

ISSN (print) 1997-7689

ISSN (online version) 2499-9954

Subscription index of the publication
in the catalog "Press of Russia" 33091

Printed at Privolzhsky Research Medical
University Printing House
N. Novgorod, st. Medical, house 5
Phone 8 (831) 465-42-23, 465-47-02
Publication is once every 3 months
No fixed price

© **MA** 2024

Order No. 413
Publication date: 26.12.2024
Conv. printer's sheets is 15.47
Printing is 370 copies.

Обзоры

Факторы риска и прогноз развития местных и общих осложнений гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области (обзор).....6
 Д.А. Еремин, Н.М. Хелминская, П.А. Шень, Н.М. Краснов

Reviews

Risk factors and prognosis for the development of local and general complications of purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial area (review).....6
 D.A. Eremin, N.M. Khelminskaya, P.A. Shen, N.M. Krasnov

Оригинальные исследования

Альдостерон крови как предиктор впервые развившейся фибрилляции предсердий после кардиохирургических операций 17
 З.Г. Татаринцева, М.Г. Синельникова, А.В. Братова, К.О. Барбухатти, Е.Д. Космачева О.В. Бабичева

Original research

Blood aldosterone as a predictor of newly developed atrial fibrillation after cardiac surgery 17
 Z.G. Tatarintseva, M.G. Sinelnikova, A.V. Bratova, K.O. Barbuhatti, E.D. Kosmacheva, O.V. Babicheva

Современные методы диагностики и лечения

Разработка алгоритма лечения при патологии кожи волосистой части головы на основании трихоскопической и морфологической диагностики..... 26
 Н.Л. Шапчиц, С.Л. Кашутин, И.Г. Пономаренко, С.В. Ключарева, В.А. Пирятинская, В.И. Николаев

Modern Methods diagnosis and treatment

Development of a treatment algorithm for pathology of the skin of the scalp based on trichoscopic and morphological diagnostics..... 26
 N.L. Shapchits, S.L. Kashutin, I.G. Ponomarenko, S.V. Klyuchareva, V.A. Piryatinskaya, V.I. Nikolaev

Приверженность пациентов, перенесших кардиоэмболический ишемический инсульт, антикоагулянтной терапии 34
 Д.Р. Хасанова, К.Г. Валеева, Т.В. Данилова

Adherence to anticoagulant therapy in patients who have suffered cardioembolic ischemic stroke. 34
 D.R. Khasanova, K.G. Valeeva, T.V. Danilova

Влияние негормональной терапии на биомаркеры менструальной крови, ультразвуковые и иммуноцитохимические параметры у инфертильных пациенток с «тонким эндометрием»..... 44
 Т.М. Мотовилова, В.Ю. Симакова, М.Г. Пронина, И.В. Мартыанцева, И.А. Круглова, В.Ф. Лазукин, Д.А. Казаринова, К.В. Казакова

The effect of non-hormonal therapy on menstrual blood biomarkers, ultrasound and immunocytochemical parameters in infertile patients with «thin endometrium» 44
 T.M. Motovilova, V.Yu. Simakova, M.G. Pronina, I.V. Mart'yanceva, I.A. Kruglova, V.F. Lazukin, D.A. Kazarinova, K.V. Kazakova

Вентиляционные нарушения у работников металлургического предприятия по данным бодиплетизмографии55
 М.Ю. Милютина, Е.В. Макарова, М.Л. Шония, В.А. Вахламов

Ventilation disorders in workers of a metallurgical plant according to body plethysmography55
 M.Yu. Milyutina, E.V. Makarova, M.L. Shonija, V.A. Vahlamov

Комплексная терапия хронического рецидивирующего афтозного стоматита с применением поляризованного света 61
 Т.В. Северина, А.А. Адамчик

Complex therapy of chronic recurrent aphthous stomatitis using polarized light..... 61
 T.V. Severina, A.A. Adamchik

Клиническая эффективность применения двухволновой фотодинамической терапии при заживлении раневой поверхности на слизистой оболочке полости рта.....67
 Е.А. Дурново, В.А. Тараканова, А.И. Корсакова, А.С. Клочков, Д.Ю. Воронцова

Clinical efficacy of the application of double-wave photodynamic therapy in healing of the wound surface on the oral mucosa67
 E.A. Durnovo, V.A. Tarakanova, A.I. Korsakova, A.S. Klochkov, D.Yu. Vorontsova

Особенности базы данных для обучения нейросети классификации новообразований кожи 78

К.А. Ускова, В.И. Дардык, О.Е. Гаранина, И.Е. Синельников, С.В. Гамаюнов, И.В. Самойленко, Д.Г. Лучинина, А.М. Мироничева, Я.Л. Степанова, И.А. Клеменова, И.Л. Шливко

Features of a database for training a neural network for skin lesion classification 78

K.A. Uskova, V.I. Dardyk, O.E. Garanina, I.E. Sinelnikov, S.V. Gamayunov, I.V. Samoilenko, D.G. Luchinina, A.M. Mironycheva, Ya.L. Stepanova, I.A. Klemenova, I.L. Shlivko

Социальные проблемы здоровья

Social health issues

Опыт внедрения системы электронных рецептов в мировой практике и в России 85

О.Н. Бурова, В.А. Пчелкин, Е.Г. Новопольцева, М.А. Квасова, Е.Ю. Баскакова, Е.Е. Ларионова, В.В. Мещерякова

Experience in implementing an electronic prescription system in world practice and in Russia 85

O.N. Burova, V.A. Pchelkin, E.G. Novopoltseva, M.A. Kvasova, E.Yu. Baskakova, E.E. Larionova, V.V. Meshcheryakova

Анализ инфекционной и паразитарной заболеваемости населения Приволжского федерального округа за 2013–2023 гг. 96

С.А. Сарсков, М.В. Вьюшков, А.В. Полянина

Analysis of infectious and parasitic diseases population in the Privolzhsky Federal District for 2013–2023 96

S.A. Sarskov, M.V. Vyushkov, A.V. Polyaniina

Мониторинговые исследования поствакцинального иммунитета к вирусу гепатита В сотрудников противотуберкулезной службы Нижегородского региона 103

А.В. Полянина, А.А. Корнева, А.Д. Кашникова, О.А. Лацплес

Monitoring studies of post-vaccination immunity to the hepatitis B virus of employees of the anti-tuberculosis service of the Nizhny Novgorod region 103

A.V. Polyaniina, A.A. Korneva, A.D. Kashnikova, O.A. Latsples

Возможности применения бережливых технологий для стандартизации процессов аптечной организации 111

Е.В. Шаленкова, И.В. Спицкая, А.А. Пономарева, Л.С. Богомолова, С.Е. Морозова, А.Е. Шитова

Possibilities of using lean technologies to standardize the processes of a pharmacy organization 111

E.V. Shalenkova, I.V. Spitskaya, A.A. Ponomareva, L.S. Bogomolova, S.E. Morozova, A.E. Shitova

Случай из практики

Case Study

Хондробластома височной кости с поражением височно-нижнечелюстного сустава: особенности хирургического лечения с одномоментной реконструкцией тотальным эндопротезом 119

С.А. Епифанов, И.В. Решетов, И.А. Медяник, Е.А. Дурново, О.Т. Зангиева, Ю.В. Высельцева, М.С. Штемпель, Е.А. Шомин

Chondroblastoma of the temporal bone with damage to the temporomandibular joint: features of surgical treatment with simultaneous reconstruction with a total endoprosthesis 119

S.A. Epifanov, I.V. Reshetov, I.A. Medyanik, E.A. Durnovo, O.T. Zangieva, Yu.V. Vyseltseva, M.S. Shtempel, E.A. Shomin

Знаменательные даты

FUGIT IRREPARABILE TEMPUS — ЛЕТИТ НЕВОЗВРАТНОЕ ВРЕМЯ (к 120-летию со дня рождения Н.Н. Мизинова) 129

Е.А. Чижова, Н.Н. Благоднарова

ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ МЕСТНЫХ И ОБЩИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ (ОБЗОР)

УДК 616.314-089

3.1.2 — челюстно-лицевая хирургия; 3.1.7 — стоматология

Поступила 03.09.2024

Д.А. Еремин, Н.М. Хелминская, П.А. Шень, Н.М. Краснов

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва

Проанализированы литературные данные об этиологии, патогенезе, факторах риска и прогноза местных и общих осложнений у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области. Отмечено, что особенностью одонтогенных инфекций является способность бактерий полости рта к быстрому распространению и проникновению в ткани челюстно-лицевой области и шеи. Проанализированы осложнения со стороны дыхательной системы, нисходящий некротический медиастинит, некротизирующий фасциит, параорбитальный абсцесс, тромбоз кавернозного синуса, синдром Лемьера. Указано, что тяжелые одонтогенные инфекции могут распространяться внутрь черепа несколькими путями: за счет системной бактериемии, через кавернозный синус, лицевую и крыловидную венозные системы, при лимфодренаже. Основным механизмом развития осложнений является системная бактериемия.

В качестве важнейшего фактора развития одонтогенных осложнений отмечены сопутствующие заболевания, иммуносупрессия, вредные привычки (курение, употребление алкоголя и наркотиков), употребление ряда лекарственных средств (стероидов), наличие психических расстройств, неудовлетворительная гигиена полости рта, а также недостатки оказания медицинской, в том числе стоматологической, помощи. Важными клиническими признаками риска развития одонтогенных инфекций считают сильный тризм и дисфагию. Для прогнозирования течения гнойно-воспалительного процесса было предложено использовать такие показатели, как индекс сдвига лейкоцитов крови, индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ, лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс, индекс соотношения нейтрофилов и лейкоцитов, индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов, индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов. Однако все эти показатели отражают общее состояние пациента на основе выраженности признаков интоксикации, но не позволяют прогнозировать развитие осложнений, которые могут стать для пациента летальными.

Ключевые слова: гнойно-воспалительные заболевания; челюстно-лицевая область; одонтогенные инфекции; осложнения; сепсис; медиастинит; абсцесс; синдром Лемьера.

RISK FACTORS AND PROGNOSIS FOR THE DEVELOPMENT OF LOCAL AND GENERAL COMPLICATIONS OF PURULENT-INFLAMMATORY DISEASES OF THE MAXILLOFACIAL AREA (REVIEW)

D.A. Eremin, N.M. Khelminskaya, P.A. Shen, N.M. Krasnov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The article analyzes the literature data on the etiology, pathogenesis, risk factors, and prognosis of local and systemic complications in patients with purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region. It is noted that a distinctive feature of odontogenic infections is the ability of oral cavity bacteria to rapidly spread and infiltrate the tissues of the maxillofacial region and neck. The complications such as respiratory system issues, descending necrotizing mediastinitis, necrotizing fasciitis, paraorbital abscess, cavernous sinus thrombosis, and Lemierre's syndrome are reviewed.

It is highlighted that severe odontogenic infections can spread intracranially via several pathways: systemic bacteremia, through the cavernous sinus, facial and pterygoid venous systems, or lymphatic drainage. The primary mechanism for the development of complications is systemic bacteremia.

The key factors contributing to the development of odontogenic complications include comorbidities, immunosuppression, harmful habits (smoking, alcohol, and drug use), the intake of certain medications (steroids), the presence of mental disorders, poor oral hygiene, and deficiencies in medical and dental care. Significant clinical markers of the risk of developing odontogenic infections include severe trismus and dysphagia.

To predict the course of purulent-inflammatory processes, various indices are suggested, such as the leukocyte shift index, the leukocyte-to-ESR ratio index, the lymphocyte-to-granulocyte index, the neutrophil-to-leukocyte ratio index, the neutrophil-to-monocyte ratio index, and the lymphocyte-to-monocyte ratio index. However, all these indices reflect the patient's general condition based on the severity of intoxication symptoms but do not allow for precise prediction of complications that could be fatal for the patient.

Key words: purulent-inflammatory diseases; maxillofacial area; odontogenic infections; sepsis; mediastinitis; abscess; Lemierre's syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

Одонтогенные инфекции относятся к группе высокого риска местных и общих осложнений. Распространение инфекционного процесса происходит из пародонта или зуба с хроническим воспалением как в вестибулярном, так и в оральном направлении на верхней и язычном направлении на нижней челюсти [1]. В структуре воспалительных заболеваний доля гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) челюстно-лицевой области (ЧЛО) составляет 55–65%, и в настоящее время не наблюдается тенденции к снижению этого показателя [2, 3]. Для одонтогенных инфекций характерно быстрое распространение в клетчаточные пространства соседних анатомических зон [2, 3], что не может не вызывать развития осложнений с тяжелыми последствиями, вплоть до летального исхода [3], чаще всего обусловленного поражением дыхательных путей [4] или полиорганной недостаточностью [5, 6].

В последние годы, несмотря на совершенствова-

ние методов диагностики и лечения, уровни осложнений и смертности от ГВЗ остаются высокими. Огромный вклад в развитие школы гнойной челюстно-лицевой хирургии, а также профилактики септических осложнений внесли российские исследователи. В работах Г.М. Шаргородского, Т.Г. Робустовой, Е.А. Дурново, А.В. Гончаровой, Н.М. Хелминской и др. были предложены современные протоколы реабилитации и оптимизации оказания стационарной помощи пациентам с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области [5–9].

При этом следует отметить, что стоматологи занимают первое место по профессиональным ошибкам среди врачей, которым предъявляют иски [2, 4], что подтверждает высокую актуальность изучения механизмов и прогноза развития осложнений хирургических вмешательств в челюстно-лицевой хирургии. В связи с этим медицинские работники, принимающие участие в лечении пациентов с одонтогенными инфекциями, должны иметь информацию об особенностях их клинических проявлений [5, 9–11].

Цель исследования — изучить местные и общие осложнения у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области, конкретизировать данные об этиологии, патогенезе, факторах риска и прогноза течения болезни, основываясь на анализе литературных источников.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Особенностью одонтогенных инфекций является способность бактерий полости рта к быстрому распространению и проникновению в ткани челюстно-лицевой области и шеи. Когда бактерии достигают пульпарной камеры, воспаление может распространиться в периапикальные ткани, анатомическое расположение которых определяет дальнейший путь диссеминации [3, 8, 11]. Так, через моляры нижней челюсти апикальная инфекция, перфорирующая медиальную кортикальную пластинку нижней челюсти, может проникать в подъязычное пространство, если площадь перфорации находится выше челюстно-подъязычной мышцы. Если область перфорации ниже этой мышцы, инфекция распространяется в подчелюстное пространство.

В случаях, когда инфекция перфорирует латеральную кортикальную пластинку нижней челюсти, это может привести либо к проникновению ее в субпериостальное пространство, либо к инфицированию щечного и поджевательного пространств.

Инфекции, распространившиеся в одной области или пространстве, способны проникать и в другие анатомические области. Например, инфекция поднижнечелюстного пространства может диссеминировать, затрагивая крыловидно-нижнечелюстное пространство. Кроме того, процесс, вызванный гнойно-воспалительными заболеваниями в области третьих моляров нижней челюсти, может диссеминировать непосредственно в крыловидно-нижнечелюстное пространство, латеральное пространство глотки, заглоточное пространство и, что еще опаснее, в пространство средостения.

Моляры нижней челюсти — наиболее частые источники тяжелых одонтогенных инфекций. Было показано, что около 68% тяжелых одонтогенных инфекций происходит из третьих моляров нижней челюсти [11–13].

Установлено, что инфекционный процесс, как правило, инициируется аэробными бактериями. Затем, по мере возрастания бактериальной нагрузки и прогрессирования заболевания, среди возбудителей начинают преобладать анаэробные бактерии. Было установлено, что даже при использовании стандартных методов культивирования обнаруживается в среднем от 2 до 8 видов возбудителей одонтогенных инфекций, а при использовании молекулярных методов — около 18 видов

возбудителей [12]. Наиболее часто при тяжелых одонтогенных инфекциях выявляются *Prevotella*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Streptococcus* [12, 13]. *Streptococcus intermedius* распространяется очень легко, проникая в мягкие ткани вследствие своей способности продуцировать гиалуронидазу и стрептокиназу, расщепляющие ткани. Предполагается, что смешанные инфекции, включающие *Streptococcus intermedius* и *Fusobacterium*, могут вызывать быстрое распространение воспалительного процесса из-за симбиотической реакции [14–16].

В последние годы отмечаются изменения клинической картины ГВЗ ЧЛО. По данным ряда авторов, увеличилось количество случаев атипичного течения гнойно-воспалительного процесса. Наряду с выявлением вялотекущих форм заболеваний с тенденцией к хронизации процесса, участились случаи распространенного течения одонтогенных ГВЗ ЧЛО, их доля возросла с 3 до 28%. В то же время клиническая картина распространенных одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области характеризуется гиперергическим типом воспалительной реакции [2–5].

ОСЛОЖНЕНИЯ СО СТОРОНЫ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Опасным осложнением тяжелых одонтогенных инфекций становится обструкция дыхательных путей. Ввиду распространения гнойно-воспалительного процесса на глубокие фасциальные пространства может произойти значительное сужение дыхательных путей. Одним из наиболее опасных заболеваний, вызывающих подобные осложнения, является гнойно-некротическая флегмона (ангина Людвига), при которой возникает двухстороннее поражение поднижнечелюстного и подъязычного пространств [15].

Клиническая картина — боль, слюнотечение, дисфония, отек шейных мышц и языка. Язык часто смещается вверх и назад из-за вовлечения в процесс фасциальных пространств, что приводит к обструкции дыхательных путей. Благодаря применению современных методов визуализации, антибиотиков, а также раннему проведению хирургического лечения смертность от ангины Людвига снизилась с 50–54 до 4–8% [15].

Симптомы тяжелых одонтогенных инфекций включают тризм, боль, отек, дисфагию, дисфонию и лихорадку. При развитии большинства этих симптомов требуется обеспечение проходимости дыхательных путей, что осложняется наблюдающимся при этом смещением анатомических структур и тканей. В работе M. Riekert et al. (2019) у большинства из 499 включенных в исследование пациентов с тяжелой одонтогенной инфекцией определялось выраженное ограничение открывания рта, из-за чего возникали сложности в обеспечении проходимости дыхательных путей при выполнении эндотрахеального

наркоза. Четырем пациентам (0,8%) потребовалась трахеостомия [16].

Применяются такие методы интубации, как гибкая бронхоскопия и видеоларингоскопия, что способствует восстановлению проходимости дыхательных путей у пациентов с тяжелыми одонтогенными инфекциями.

В исследовании из 100 пациентов с тяжелыми одонтогенными инфекциями всем больным была успешно выполнена видеоларингоскопия, в то время как осуществить традиционную интубацию трахеи не удалось у 17 из 50 пациентов. Применение как бронхо-, так и видеоларингоскопии характеризуется высокой эффективностью и, безусловно, способствует снижению смертности от ангины Людвига [17].

НИСХОДЯЩИЙ НЕКРОТИЧЕСКИЙ МЕДИАСТИНИТ

При распространении одонтогенной инфекции в глубокие отделы шеи воспалительный процесс может проникнуть в средостение. Возникновение острого гнойного медиастинита из одонтогенного источника квалифицируется как нисходящий некротизирующий медиастинит. Его диагностические критерии включают наличие признаков некротизирующей медиастинальной инфекции, подтвержденную связь между орофарингеальной или шейной инфекцией и последующим возникновением медиастинита, наличие характерных рентгенологических признаков.

В случаях, когда источником одонтогенной инфекции стали моляры нижней челюсти, воспаление распространяется из заглоточного пространства в крыловидное пространство и далее в средостение. Это осложнение очень редкое, но весьма опасное; по данным M. Biasotto et al. (2004), уровень летальности при нисходящем некротическом медиастините достигает 40% [18].

Несмотря на совершенствование хирургических методов лечения заболевания и создание новых антибиотиков, уровень смертности остается высоким, 25–40%. Раннее выявление этого редкого осложнения имеет первостепенное значение; несколько повысить выживаемость удастся за счет более совершенных методов визуализации. Классификация типов клинического прогрессирования нисходящего некротизирующего медиастинита, основанная на анатомических характеристиках, была предложена S. Endo et al. [19]. Авторы определили тип 1 как локализованный в верхнем средостении, выше бифуркации трахеи, тип 2a — как распространение процесса на нижние отделы переднего средостения, тип 2b — как распространение процесса на переднюю и нижнюю часть средостения. В большинстве случаев выполняются операции цервикотоми и торакотомии в сочетании с системной антибактериальной терапией против аэробов и анаэробов [18].

ПАРАОРБИТАЛЬНЫЙ АБСЦЕСС, ТРОМБОЗ КАВЕРНОЗНОГО СИНУСА

Распространение одонтогенного гнойно-воспалительного процесса на ретробульбарную клетчатку и мягкие ткани параорбитальной области происходит крайне редко, однако вовлечение орбиты в процесс сопровождается высокой летальностью [20–22]. Смертность, связанная с орбитальным целлюлитом и орбитальными абсцессами, в доантибиотическую эпоху составляла 17% и была обусловлена внутричерепными осложнениями. Потеря зрения также была обычным явлением, ее уровень составлял около 20%. Применение антибиотиков способствовало снижению летальности до уровня менее 10% [20].

Важно отметить, что около 80% абсцессов и флегмон параорбитальной области становится следствием бактериального риносинусита. Меньшая часть случаев может быть вызвана травмой, инфекциями лица, среднего уха, миндалин или зубов. Одонтогенный процесс обычно проникает в орбиту через верхнечелюстную пазуху и связанную с ней сосудистую сеть лица. Однако эти инфекции могут распространяться и другими путями, например, M. I. Rothschild et al. (2020) было продемонстрировано распространение одонтогенной инфекции в глубокое височное пространство, крылонебную ямку и в глазницу через нижнюю глазничную щель [21].

Инфекционные осложнения, локализующиеся в орбите, классифицируют в зависимости от анатомических характеристик, в первую очередь от глазничной перегородки. Классификация, разработанная J. R. Chandler et al. (1970), включает пресептальный целлюлит или абсцесс, постсептальный (орбитальный) целлюлит, поднадкостничный абсцесс, орбитальный абсцесс и тромбоз кавернозного синуса [22].

Признаками вовлечения в процесс кавернозных пазух могут выступать односторонняя головная боль, тахикардия, гипотензия, лихорадка, боль в глазах, периорбитальный отек, экзофтальм, офтальмоплегия и потеря зрения.

Тромбоз кавернозного синуса может являться следствием асептического воспаления, а поскольку большинство случаев этого осложнения носит септический характер, его называют септическим тромбозом кавернозного синуса. Механизм данного осложнения связан с эмболизацией бактериями, вызывающими тромбоз в кавернозном синусе. Большая часть случаев септического тромбоза кавернозного синуса — следствие синусита [23].

Тяжелая одонтогенная инфекция становится причиной септического тромбоза кавернозного синуса менее чем в 10% случаев, частота его — примерно 15,7 случая на миллион человек в год [24]. Тем не менее крайне важным является своевременное распознавание и лечение этого заболевания.

ВНУТРИЧЕРЕПНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Возбудители одонтогенных инфекций могут проникать внутрь черепа несколькими путями: за счет системной бактериемии, через кавернозный синус, лицевую и крыловидную венозные системы, при лимфодренаже [25]. Основным механизмом развития этого осложнения является системная бактериемия.

В работе А.А. Moazzam et al. (2015) были проанализированы случаи внутричерепных бактериальных инфекций одонтогенного генеза. Установлено, что у 26,6% пациентов наблюдалось вовлечение лобной доли или бактериальный менингит, у 5% были отмечены клинические признаки вовлечения кавернозного синуса. Эти результаты, как считают авторы, подтверждают теорию гематогенного распространения инфекции [25].

В систематическом обзоре Е.С. Lisboa et al. (2022) отметили, что моляры верхней челюсти поражаются чаще, чем моляры нижней челюсти. Исследование показало, что в 31,1% случаев вовлеченная в воспалительный процесс сторона мозга совпадала со стороной одонтогенной инфекции. Крыловидное сплетение и кавернозный синус были вовлечены в процесс в 0,7% случаев [26].

Формирование церебрального абсцесса из одонтогенного источника — достаточно редкое явление. Распространенность церебрального абсцесса составляет 1 случай на 100 000 человек в год, из них 2–5% случаев связано с одонтогенным источником [24, 26]. Чаще всего поражается лобная доля, наиболее часто культивируемыми видами бактерий являются *Streptococcus*, *Fusobacterium* и *Porphyromonas*.

Пациенты обычно обращаются с неврологическими симптомами, лихорадкой и головной болью. С. Ewald et al. (2006) были предложены 3 критерия для подтверждения одонтогенного происхождения церебрального абсцесса: отсутствие другого инфекционного источника, сходство микробиологического спектра с микрофлорой полости рта, наличие клинических и рентгенологических признаков острой или хронической стоматологической или парадентальной инфекции [27].

СЕПСИС

Определяется как опасная для жизни дисфункция органов, вызванная реакцией организма на инфекцию. Тяжелая одонтогенная инфекция с прогрессированием в сепсис встречается достаточно редко, однако бактериемия, определяемая как наличие микроорганизмов в крови, наблюдается чаще [28]. При этом выявляют различных возбудителей: стрептококки, особенно *Streptococcus viridans*, различные виды *Prevotella*, грамположительные и грамотрицательные аэробные бактерии. При этом обнаруживается типичный полимикробный аэробный

и анаэробный спектр бактерий полости рта; установлено, что преобладающими возбудителями являются *Streptococcus viridans* и *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*.

Н. Weise et al. (2019) проанализировали данные 483 пациентов с тяжелыми одонтогенными инфекциями. Отмечено, что в 3,3% случаев в исследуемой популяции наблюдается септическое течение осложнения, которое квалифицируется на основании критериев системной воспалительной реакции [28]. Проявления, которые могут наблюдаться при прогрессировании сепсиса у пациентов с тяжелыми одонтогенными инфекциями, включают выраженную общую слабость и отклонения лабораторных показателей, в том числе свидетельствующие об иммуносупрессии. Повышенный риск развития этого осложнения чаще отмечается у детей в возрасте до одного года, у взрослых старше 75 лет, а также у потребителей наркотиков [29]. Безусловно, раннее выявление и своевременное лечение сепсиса любой этиологии повышает вероятность выживания больных [30, 31].

При развитии бактериемии лучше как можно раньше начать лечение антибиотиками, к которым регистрируется чувствительность патогенов, например показана комбинация тазобактама и пиперациллина в качестве препаратов первой линии. Особого внимания требуют пациенты, у которых при поступлении уровень С-реактивного белка превышает 200 мг/л и количество лейкоцитов более $19 \cdot 10^3/\text{мкл}$ [31].

НЕКРОТИЗИРУЮЩИЙ ФАСЦИИТ

Это агрессивное заболевание, вызывающее быстрое разрушение мышечной фасции и подкожной клетчатки. Наиболее часто поражаются такие анатомические области, как конечности, туловище и промежность.

Заболеваемость некротизирующим фасциитом (НФ) в США оценивают на уровне 0,4 случая на 100 000 человек [30]. Одонтогенные инфекции становятся наиболее частой причиной шейного НФ, тогда как 3–10% всех случаев некротизирующего фасциита приходится на области головы и шеи [32].

Хотя некротизирующий фасциит встречается достаточно редко, показатель летальности при этом осложнении за последние 20 лет существенно не снизился и составляет 21,1% [33]. F. Nawijn et al. (2020) указывают на необходимость своевременного лечения некротизирующего фасциита, особенно у больных с наличием сахарного диабета, иммуносупрессии или цирроза печени [33].

В то же время раннее распознавание этого осложнения затруднено вследствие его редкости, клинического сходства с целлюлитом и рожей. В систематическом обзоре Т. Goh et al. (2014) при ранней диа-

гностике некротизирующего фасциита в 71,4% случаев был ошибочно диагностирован целлюлит или абсцесс [34].

Для дифференцировки некротизирующего фасциита от других инфекций мягких тканей Y.-S. Wang et al. (2007) предложили шкалу индикаторов риска некротизирующего фасциита (LINEC), которая предусматривает использование показателей, включающих С-реактивный белок, количество лейкоцитов, уровни гемоглобина, натрия, креатинина и глюкозы крови [35]. Каждому компоненту присваивается количественное значение, максимальное значение суммы компонентов равно 13. При уровне оценки по данной шкале выше или равном 6 возникает подозрение на некротизирующий фасциит, уровень оценки более или равный 8 является значимым предиктором заболевания. Тем не менее чувствительность этого показателя относительно низка, около 50% [36, 37].

Рентгенографические характеристики включают наличие фасциального воздуха или газа, отек мягких тканей или усиленный рисунок фасции. Главным фактором является время от момента обращения пациента до выполнения операции [38, 39].

Сахарный диабет — важнейший фактор риска летальных исходов. M.R. Gore (2018) в систематическом обзоре одонтогенного некротизирующего фасциита сообщил об уровне смертности 9,8% в общей популяции и 30,3% у больных сахарным диабетом [39]. Предлагается использовать шкалу LINEC для оценки тяжести шейно-некротического фасциита. При оценке характеристик этой шкалы при цервикальном некротизирующем фасциите A. Sandner et al. (2015) сообщили, что для этой шкалы уровень чувствительности составляет 94%, специфичности — 94% [40].

СИНДРОМ ЛЕМЬЕРА

Проявляется септическим тромбофлебитом внутренней яремной вены. Чаще всего в качестве возбудителя выделяется *Fusobacterium*, молодые здоровые взрослые представляют собой группу пациентов, у которых это осложнение развивается чаще [41]. Наиболее распространенными причинами синдрома Лемьера являются тонзиллит и фарингит, тогда как одонтогенные источники отмечаются при этом осложнении лишь в 1% случаев.

Когда A. Lemierre описал в 1936 г. этот синдром, уровень смертности был 90%. К настоящему времени этот показатель снизился при лечении антибиотиками до 5% [37]. Критерии диагностики синдрома Лемьера: первичный очаг инфекции расположен на голове и шее, тромбоз или тромбофлебит внутренней яремной вены или другой вены головы и шеи или метастатические поражения, выделение *Fusobacterium necrophorum* из культуры крови или обычного стерильного участка [41].

Однако эти критерии не учитывают другие бактерии, которые могут вызывать болезнь Лемьера. Основной механизм, посредством которого тяжелая одонтогенная инфекция может привести к возникновению этого признака, — диссеминация возбудителя в парафарингеальное пространство. Синдром Лемьера может осложняться септическим метастазированием, которое чаще всего поражает легкие и суставы. Клинические проявления обычно включают лихорадку, боль в горле, наличие объемного образования на шее, боль в шее. Лечение включает антибактериальную терапию и контроль источника инфекции [41].

ФАКТОРЫ РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ И ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА

Важнейшим предрасполагающим фактором развития одонтогенных осложнений является неудовлетворительный стоматологический статус пациента, который может быть следствием неэффективности эндодонтического лечения. Причинами этих нарушений бывают некачественное пломбирование корневых каналов и неудовлетворительная диагностика патологических процессов в дополнительных каналах. Нередко это связано с недостаточными мануальными навыками специалиста или с отсутствием качественного инструментария и стоматологических материалов, а также с их неправильным использованием.

Доля зубов с удовлетворительным пломбированием корневых каналов однокорневых зубов составляет всего 16,7%, многокорневых зубов — 2%. Согласно результатам рентгенологического обследования, признаки некачественного пломбирования корневых каналов при лечении периодонтита выявляются более чем в 50% зубов.

У абсолютного большинства пациентов с распространенными ГВЗ ЧЛО выявляется множественный кариес и его осложнения, у 80% пациентов наблюдаются твердые и мягкие зубные отложения. Явления периодонтита и пародонтоза определяются у этих пациентов более чем в 70% случаев. На рентгенограммах черепа и ортопантомограммах есть признаки хронических одонтогенных гнойно-воспалительных процессов и кист различной этиологии.

В исследовании Е.Ю. Леонтьевой и др. (2017) была выявлена корреляция между возрастом пациента и наличием у него стоматологических заболеваний. У обследуемых пациентов чаще всего выявлялись кариес и болезни пародонта [42].

Ранее многие исследователи связывали увеличение количества тяжелых форм одонтогенных ГВЗ ЧЛО с появлением большого количества антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов. Однако в последние годы было показано, что характер ми-

крофлоры не является определяющим фактором патогенеза рассматриваемых заболеваний. Процесс в этой области в большей степени обусловлен типом воспалительной реакции и состоянием иммунной системы организма, а также наличием сопутствующей патологии [43, 44].

Наиболее часто встречающимися из сопутствующих заболеваний у рассматриваемого контингента больных являются хронические неинфекционные заболевания: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз. Широко распространены и такие заболевания, как нарушения толерантности к углеводам, ожирение, сахарный диабет первого и второго типов, хроническая обструктивная болезнь легких, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта. С точки зрения патологоанатомической практики при рассмотрении сопутствующих заболеваний используется термин «фоновая патология», которая, будучи этиологически не связанной с основным заболеванием, вносит существенный вклад в его патогенез, выступая в качестве одной из причин его дальнейшего развития, усугубляя течение основного заболевания, способствуя развитию осложнений, приводящих к летальному исходу [45–47].

В работе М.А. Губина и др. (2017) было показано, что при сепсисе, ассоциированном с ГВЗ ЧЛО, две трети пациентов (68,4%) страдали фоновой патологией. При этом чаще всего (более чем в 60% случаев) встречались сердечно-сосудистые заболевания и заболевания органов дыхания, реже (около 20%) — сахарный диабет, в основном второго типа. Фоновые заболевания органов пищеварения были представлены хроническими вирусными и токсическими гепатитами, болезнью оперированного желудка, алкогольной болезнью. При обследовании пациентов с тяжелым одонтогенным сепсисом фоновые заболевания были выявлены у 25% обследуемых, при этом в 14,3% случаев было установлено наличие патологии сердечно-сосудистой системы, у 9% пациентов были выявлены заболевания эндокринной системы (сахарный диабет) [43].

Важным фактором является индекс массы тела (ИМТ). Как низкий, так и высокий ИМТ играет существенную роль в исходе тяжелой одонтогенной инфекции [16]. Установлено наличие ассоциации тяжести проявлений ГВЗ ЧЛО с избыточной массой тела пациентов. Более чем у 80% из этой группы обследуемых диагностируются признаки иммунодефицита.

В литературе широко освещена взаимосвязь соматической и стоматологической патологии у людей пожилого и старческого возраста. Развитие одонтогенных флегмон у пациентов старших возрастных групп с сопутствующими хроническими заболеваниями, находящимися в состоянии продолжительной ремиссии, сопровождается нарушениями в системе местного и общего иммунитета. Инволютивные из-

менения в органах ЧЛО также способствуют развитию абсцессов и флегмон, при этом наиболее распространенным инволютивным признаком костной системы является остеопороз. Он характеризуется снижением костной массы в единице объема и нарушением микроархитектоники костной ткани, существенно снижает прочность костной ткани. Остеопороз челюстей возникает на самых ранних стадиях болезни пародонта. В литературе представлено большое количество сообщений, свидетельствующих о выраженных изменениях костной системы ЧЛО у больных сахарным диабетом [47].

В патогенезе воспалительного процесса, лежащего в основе проявлений ГВЗ ЧЛО, важнейшую роль играют нарушения в системе иммунитета и антиоксидантной защиты, коррелирующие между собой и усугубляющие развитие патологических изменений, формируя «порочный круг» и синдром взаимного отягощения. Антиоксидантный и иммунный дисбаланс при ГВЗ ЧЛО тесно сопряжен со степенью эндогенной интоксикации, вызванной поступлением в кровь эндотоксинов лизосомального происхождения и полипептидов средней молекулярной массы. Эндогенная интоксикация, в свою очередь, приводит к декомпенсации нарушений со стороны жизненно важных органов и систем при тяжелых соматических заболеваниях и способствует неблагоприятному исходу.

Показано, что состояние неспецифической резистентности тканей полости рта и иммунной системы кардиохирургических больных (операции аортокоронарного шунтирования, чрескожного коронарного вмешательства, протезирование сердечного клапана искусственным или имплантация электрокардиостимулятора) зависит от степени аутосенсibilизации организма, которая усиливается при ухудшении состояния полости рта и инициирует эндогенную интоксикацию организма [46].

Существенным фактором, способствующим развитию ГВЗ ЧЛО, являются вредные привычки. Так, у пациентов, страдающих наркоманией и токсикоманией, значительно чаще выявляют патологию ЧЛО, в том числе с поражением различных структур полости рта, от осложненного кариеса до одонтогенных абсцессов и флегмон. Показано, в частности, что ГВЗ ЧЛО при опийной наркомании отличаются хроническим вялым течением, разлитым или диффузным характером, медленным купированием острых явлений, увеличением частоты и тяжести осложнений, низкой эффективностью проводимых общепринятых лечебных мероприятий. В группу риска по развитию ГВЗ ЧЛО входят также пациенты с алкогольной висцеропатией [48].

Распространенным фактором риска множества заболеваний считается хронический стресс. Доказана его роль и в развитии патологии органов ЧЛО. В связи с этим психоэмоциональное состояние пациентов

с полиморбидной патологией следует учитывать при выборе тактики лечения ГВЗ ЧЛО. Все пациенты с патологией ЧЛО на фоне психических расстройств либо признаков психосоматических заболеваний нуждаются в углубленной оценке психического здоровья [47].

Таким образом, факторами риска развития ГВЗ ЧЛО являются наличие сопутствующих заболеваний, иммуносупрессия, вредные привычки (курение, употребление алкоголя и наркотиков), употребление ряда лекарственных средств (стероидов), наличие психических расстройств, неудовлетворительная гигиена полости рта, а также недостатки оказания медицинской, в том числе стоматологической, помощи.

Летальные исходы, вызванные изолированной стоматологической инфекцией, наблюдаются очень редко. Патологоанатомическое исследование показало [49], что окологлоточное пространство явилось резервуаром инфекции, из которого процесс распространился вокруг оболочки сонной артерии до основания шеи, где в последующем произошло кровотечение. Несмотря на то, что удаление первоначального одонтогенного очага и применение антибиотиков, как правило, приводят к разрешению инфекции окологлоточного пространства, в данном случае процесс продолжался.

Сообщают об отдельных случаях медиастинита, вторичного по отношению к стоматологической инфекции [50]. Описаны летальные исходы в результате таких последствий одонтогенной инфекции, как некротизирующий фасциит, абсцесс головного мозга, диссеминированное внутрисосудистое свертывание [49].

Установлено, что прогрессирование ангины Людвига может способствовать повышению риска смертности. При рутинном использовании внутривенной антимикробной терапии в качестве дополнения к хирургическому лечению и дренированию уровень смертности при этом заболевании составляет менее 10% [50].

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ И ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Наиболее важными клиническими признаками развития одонтогенных инфекций считают сильный тризм и дисфагию [50, 51]. Применение методов визуализации, в частности компьютерной томографии, позволяет оценить локализацию и степень выраженности гнойно-воспалительного процесса [52].

В ряде работ рассмотрены подходы к выбору диагностических критериев осложнений различного генеза, при этом общепризнано, что для выработки тактики лечения важно оценить степень тяжести ГВЗ ЧЛО. Попытки клинической оценки степени тяжести общего состояния больных с ГВЗ предпринимались

многими авторами, поскольку отсутствие надежных диагностических и прогностических тестов затрудняет эту оценку. Однако большинство из них ограничивались изучением показателей, непосредственно характеризующих течение воспалительного процесса. Между тем для повышения объективности оценки тяжести ГВЗ ЧЛО и прогнозирования исхода необходимо также изучение показателей состояния жизненно важных органов и систем организма больного.

М.Н. Морозова (2014) предложила метод оценки тяжести состояния пациентов с одонтогенными флегмонами, основанный на многомерном факторном анализе и предусматривающий учет соматических заболеваний. Автором выявлена связь тяжелого течения ГВЗ ЧЛО с такими заболеваниями, как цирроз печени, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, тяжелая наркотическая и алкогольная зависимости, иммунодефицит, сформировавшийся в результате недавно перенесенного тяжелого гнойного процесса (кишечной непроходимости, перитонита, пиелонефрита и др.) [50].

Ряд исследователей указывают, что количество лейкоцитов и уровень глюкозы в сыворотке крови могут рассматриваться в качестве эффективных прогностических маркеров тяжести инфекции и должны оцениваться при госпитализации пациентов с одонтогенными инфекциями [51].

Соотношение нейтрофилов/лимфоцитов также рассматривается в качестве ценного прогностического маркера: при уровне показателя свыше 5 рекомендуется применять высокие дозы антибиотиков.

Температура тела и средний объем тромбоцитов не считаются адекватными прогностическими показателями. Дискутируется возможность использования сывороточного С-реактивного белка (СРБ) в качестве прогностического показателя, в частности некоторые авторы рассматривают СРБ в качестве предиктора продолжительности пребывания пациента в стационаре и определения тяжести инфекции, считая этот параметр полезным инструментом мониторинга эффективности лечения, а также критерия для принятия решения о хирургическом вмешательстве при одонтогенных инфекциях. Предлагают использовать и такие показатели, как уровни провоспалительных цитокинов, преальбумина и прокальцитонина, индекс сдвига лейкоцитов крови, индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ, лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс, индекс соотношения нейтрофилов и лейкоцитов, индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов, индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов. Однако все эти показатели отражают общее состояние пациента на основе выраженности признаков интоксикации, но не позволяют прогнозировать развитие осложнений, которые могут стать для пациента летальными [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует учитывать, что на сегодняшний день клиническая картина течения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области значительно изменилась; в большинстве случаев наблюдается их стертое течение. В связи с этим необходимой представляется разработка новых подходов к диагностике и прогнозированию осложнений и летальных исходов при этих заболеваниях.

Одной из проблем повышения эффективности диагностики и лечения такой патологии является определение критериев и методов прогноза состояния пациента и выбор соответствующей тактики лечения заболевания. Ряд авторов указывают, что диагностика гнойно-воспалительного процесса в челюстно-лицевой области должна предусматривать уточнение локализации процесса, его характера и распространенности, оценку видового состава и вирулентности микрофлоры, определение иммунологического статуса пациента и типа реакции организма.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Allareddy V., Rampa S., Lee M.K., Allareddy V., Nalliah R.P. Hospital-based emergency department visits involving dental conditions: Profile and predictors of poor outcomes and resource utilization. *J Am Dent Assoc* 2014; 145(4): 331–337, <https://doi.org/10.14219/jada.2014.7>.
- Opitz D., Camerer C., Camerer D.M., Raguse J.D., Menneking H., Hoffmeister B., Adolphs N. Incidence and management of severe odontogenic infections – a retrospective analysis from 2004 to 2011. *J Craniomaxillofac Surg* 2015; 43(2): 285–289, <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2014.12.002>.
- Uittamo J., Löfgren M., Hirvikangas R., Furuholm J., Snäll J. Severe odontogenic infections: focus on more effective early treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2020; 58(6): 675–680, <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.04.004>.
- Хелминская Н.М., Гончарова А.В., Кравец В.И., Краснов Н.М. Мотивация пациентов к профилактике и лечению стоматологических заболеваний. *Российский медицинский журнал* 2019; 25(1): 32–35, <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-1-32-35>. Khelminskaya N.M., Goncharova A.V., Kravets V.I., Krasnov N.M. Motivation of patients to prevention and treatment of dental diseases. *Rossiiskij medicinskij zurnal* 2019; 25(1): 32–35, <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-1-32-35>.
- Ncogoza I., Munezero E., Mvukiyehe J.P., Shaye D. Clinical presentation and factors leading to complications of deep neck space infections at CHUK. *Rwanda journal of medicine and health sciences* 2021; 4(1): 8–19, <https://doi.org/10.4314/rjmhs.v4i1.2>.
- Дурново Е.А. *Диагностика и лечение больных с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области с учетом состояния неспецифической и иммунологической реактивности организма.* Дис. ... докт. мед. наук. М; 2003. Durnovo E.A. *Diagnostika i lechenie bol'nykh s vospalitel'nymi zabolevaniyami chelyustno-litsevoy oblasti s uchetom sostoyaniya nespetsificheskoy i immunologicheskoy reaktivnosti organizma.* Dis. ... dokt. med. nauk [Diagnosis and treatment of patients with inflammatory diseases of the maxillofacial region, taking into account the state of nonspecific and immunological reactivity of the body. DSc Thesis]. Moscow; 2003.
- Хелминская Н.М., Кравец В.И., Посадская А.В., Еремин Д.А., Мартиросов А.В., Бугаев Ш.М. Лекарственный мониторинг антибактериального препарата ванкомицин у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области. *Стоматология* 2023; 102(4): 22–26, <https://doi.org/10.17116/stomat-202310204122>. Khelminskaya N.M., Kravets V.I., Posadskaya A.V., Eremin D.A., Martirosov A.V., Bugaev Sh.M. Drug monitoring of the antibacterial drug Vancomycin in patients with purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region. *Stomatologiya* 2023; 102(4): 22–26, <https://doi.org/10.17116/stomat202310204122>.
- Omeje K.U., Amole I., Efunkoya A.A., Agbara R., Adesinaet O.A., Jameel I. A revisit of oral and maxillofacial mortality from orofacial infections in a resource limited setting: is there a need for a change in management protocol? *East Afr Med J* 2017; 94(7): 499–505.
- Hassanein A.G., Mohamed E.E.H., Hazem M., El Sayed A.E.S.M. Assessment of prognosis in odontogenic descending necrotizing mediastinitis: a longitudinal retrospective study. *Surg Infect (Larchmt)* 2020; 21(8): 709–715, <https://doi.org/10.1089/sur.2019.302>.
- Blankson P.K., Parkins G., Boamah M.O., Abdulai A.E., Ahmed A.M., Bondorin S., Nuamah I. Severe odontogenic infections: a 5-year review of a major referral hospital in Ghana. *Pan Afr Med J* 2019; 32: 71, <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.32.71.17698>.
- Qu L., Liang X., Jiang B., Qian W., Zhang W., Cai X. Risk factors affecting the prognosis of descending necrotizing mediastinitis from odontogenic infection. *J Oral Maxillofac Surg* 2018; 76(6): 1207–1215, <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.12.007>.
- Flynn T.R., Paster B.J., Stokes L.N., Susarla S.M., Shanti R.M. Molecular Methods for diagnosis of odontogenic infections. *J Oral Maxillofac Surg* 2012; 70(8): 1854–1859, <https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.09.009>.
- Siqueira J.F. Jr., Rôças I.N. Diversity of endodontic microbiota revisited. *J Dent Res* 2009; 88(11): 969–981, <https://doi.org/10.1177/0022034509346549>.
- Juncar M., Bran S., Juncar R.I., Baciut M.F., Baciut G., Onisor-Gligor F. Odontogenic cervical necrotizing fasciitis, etiological aspects. *Niger J Clin Pract* 2016; 19(3): 391–396, <https://doi.org/10.4103/1119-3077.179278>.
- Saifeldeen K., Evans R. Ludwig's angina. *Emerg Med J* 2004; 21(2): 242–243, <https://doi.org/10.1136/emj.2003.012336>.
- Riekert M., Kreppel M., Zöller J.E., Zirk M., Annecke T., Schick V.C. Severe odontogenic deep neck space infections: risk factors for difficult airways and ICU admissions. *Oral Maxillofac Surg* 2019; 23(3): 331–336, <https://doi.org/10.1007/s10006-019-00770-5>.
- Rosenstock C.V., Thøgersen B., Afshari A., Christensen A.-L., Eriksen C., Gätke M.R. Awake fiberoptic or awake video laryngoscopic tracheal intubation in patients with anticipated difficult airway management: a randomized clinical trial. *Anesthesiology* 2012; 116(6): 1210–1216, <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318254d085>.

18. Biasotto M., Pellis T., Cadenaro M., Bevilacqua L., Berlot G., Di Lenarda R. Odontogenic infections and descending necrotizing mediastinitis: case report and review of the literature. *Int Dent J* 2004; 54(2): 97–102, <https://doi.org/10.1111/j.1875-595x.2004.tb00262.x>.
19. Endo S., Murayama F., Hasegawa T., Yamamoto S., Yamaguchi T., Sohara Y., Fuse K., Miyata M., Nishino H. Guideline of surgical management based on diffusion of descending necrotizing mediastinitis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47(1): 14–19, <https://doi.org/10.1007/BF03217934>.
20. Erickson B.P., Lee W.W. Orbital cellulitis and subperiosteal abscess: a 5-year outcomes analysis. *Orbit* 2015; 34(3): 115–120, <https://doi.org/10.3109/01676830.2014.950286>.
21. Rothschild M.I., Pinheiro-Neto C.D., Rubinstein T.J. Odontogenic abscess with orbital extension through the inferior orbital fissure treated with bony decompression. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2020; 36(5): e131–e134, <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000001655>.
22. Chandler J.R., Langenbrunner D.J., Stevens E.R. The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis. *Laryngoscope* 1970; 80(9): 1414–1428, <https://doi.org/10.1288/00005537-197009000-00007>.
23. Van der Poel N.A., Mourits M.P., de Win M.M.L., Coutinho J.M., Dijkers F.G. Prognosis of septic cavernous sinus thrombosis remarkably improved: a case series of 12 patients and literature review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018; 275(9): 2387–2395, <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5062-9>.
24. Devasagayam S., Wyatt B., Leyden J., Kleinig T. Cerebral venous sinus thrombosis incidence is higher than previously thought: a retrospective population-based study. *Stroke* 2016; 47(9): 2180–2182, <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013617>.
25. Moazzam A.A., Rajagopal S.M., Sedghizadeh P.P., Zada G., Habibian M. Intracranial bacterial infections of oral origin. *J Clin Neurosci* 2015; 22(5): 800–806, <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.11.015>.
26. Lisboa E.C.C., Silva W.O., Rodrigues R.C.V., Brum S.C., Alves F.R.F. The connection between brain abscess and odontogenic infections: a systematic review. *Arch Oral Biol* 2022; 135: 105360, <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2022.105360>.
27. Ewald C., Kuhn S., Kalff R. Pyogenic infections of the central nervous system secondary to dental affections — a report of six cases. *Neurosurg Rev* 2006; 29(2): 163–166, <https://doi.org/10.1007/s10143-005-0009-1>.
28. Weise H., Naros A., Weise C., Reinert S., Hoefert S. Severe odontogenic infections with septic progress — a constant and increasing challenge: a retrospective analysis. *BMC Oral Health* 2019; 19(1): 173, <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0866-6>.
29. Kim H.I., Park S. Sepsis: early recognition and optimized treatment. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2019; 82(1): 6–14, <https://doi.org/10.4046/trd.2018.0041>.
30. Arif N., Yousfi S., Vinnard C. Deaths from necrotizing fasciitis in the United States, 2003–2013. *Epidemiol Infect* 2016; 144(6): 1338–1344, <https://doi.org/10.1017/S0950268815002745>.
31. Wang J.-M., Lim H.-K. Necrotizing fasciitis: eight-year experience and literature review. *Braz J Infect Dis* 2014; 18(2): 137–143, <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2013.08.003>.
32. Böttger S., Zechel-Gran S., Schmermund D., Streckbein P., Wilbrand J.F., Knitschke M., Pons-Kühnemann J., Hain T., Weigel M., Imirzalioglu C., Howaldt H.P., Domann E., Attia S. Odontogenic cervicofacial necrotizing fasciitis: microbiological characterization and management of four clinical cases. *Pathogens* 2022; 11(1): 78, <https://doi.org/10.3390/pathogens11010078>.
33. Nawijn F., Smeeing D.P.J., Houwert R.M., Leenen L.P.H., Hietbrink F. Time is of the essence when treating necrotizing soft tissue infections: a systematic review and meta-analysis. *World J Emerg Surg* 2020; 15: 4, <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0286-6>.
34. Goh T., Goh L.G., Ang C.H., Wong C.H. Early diagnosis of necrotizing fasciitis. *Br J Surg* 2014; 101(1): 119–125, <https://doi.org/10.1002/bjs.9371>.
35. Wang Y.-S., Wong C.-H., Tay Y.-K. Staging of necrotizing fasciitis based on the evolving cutaneous features. *Int J Dermatol* 2007; 46(10): 1036–1041, <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2007.03201.x>.
36. Fernando S.M., Tran A., Cheng W., Rochweg B., Kyeremanteng K., Seely A.J.E., Inaba K., Perry J.J. Necrotizing soft tissue infection: diagnostic accuracy of physical examination, imaging, and LRINEC Score: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2019; 269(1): 58–65, <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002774>.
37. Tarricone A., Mata K., Gee A., Axman W., Buricea C., Mandato M.G., Trepal M., Krishnan P. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of LRINEC score for predicting upper and lower extremity necrotizing fasciitis. *J Foot Ankle Surg* 2022; 61(2): 384–389, <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2021.09.015>.
38. Gore M.R. Odontogenic necrotizing fasciitis: a systematic review of the literature. *BMC Ear Nose Throat Disord* 2018; 18: 14, <https://doi.org/10.1186/s12901-018-0059-y>.
39. Sandner A., Moritz S., Unverzagt S., Plontke S.K., Metz D. Cervical necrotizing fasciitis — the value of the laboratory risk indicator for necrotizing fasciitis score as an indicative parameter. *J Oral Maxillofac Surg* 2015; 73(12): 2319–2333, <https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.05.035>.
40. Riordan T. Human infection with *Fusobacterium necrophorum* (Necrobacillosis), with a focus on Lemierre's syndrome. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20(4): 622–659, <https://doi.org/10.1128/CMR.00011-07>.
41. Valerio L., Corsi G., Sebastian T., Barco S. Lemierre syndrome: current evidence and rationale of the bacteria-associated thrombosis, thrombophlebitis and Lemierre syndrome (BATTLE) registry. *Thromb Res* 2020; 196: 494–499, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.10.002>.
42. Леонтьева Е.Ю., Быковская Т.Ю., Молчанова А.В. Коморбидность стоматологической патологии. *Главный врач Юга России* 2017; 2-1: 22–24. Leontyeva E., Bykovskaya T., Molchanova A. Comorbidity of oral pathology. *Glavnyy vrach Yuga Rossii* 2017; 2-1: 22–24.
43. Губин М.А., Иванов С.В., Громов А.Л., Водолазский Н.Ю. Характеристика фоновой патологии у пациентов с воспалительными заболеваниями лица и шеи. *Человек и его здоровье* 2017; 2: 45–48, <https://doi.org/10.21626/vestnik/2017-2/08>. Gubin M.A., Ivanov S.V., Gromov A.L., Vodolazsky N.Yu. Description of background pathology in patients with inflammatory diseases of face and neck. *Chelovek i ego zdorov'e* 2017; 2: 45–48, <https://doi.org/10.21626/vestnik/2017-2/08>.
44. Величко Э.В., Гулько В.И., Занделов В.Л. Влияние состояния полости рта кардиохирургических больных на эндотоксикацию организма. *Земский врач* 2011; 2: 25–27. Velichko E.V., Gunko V.I., Zandelov V.L. Oral cavity condition

impact on endogenous system intoxication among cardiovascular patients. *Zemskiy vrach* 2011; 2: 25–27.

45. Оганов Г.В., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдуева С.А., Барбараш О.Н., Гарганеева Н.П., Дощицин В.Л., Драпкина О.М., Дудинская Е.Н., Котовская Ю.В., Лила А.М., Мамедов М.Н., Марданов Б.У., Миллер О.Н., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Рунихина Н.К., Сайганов С.А., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., Уринский А.М., Шальнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2017; 16(6): 5–56, <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Boldueva S.A., Barbarash O.N., Garganeeva N.P., Doshchitsin V.L., Drapkina O.M., Dudinskaya E.N., Kotovskaya Yu.V., Lila A.M., Mamedov M.N., Mardanov B.U., Miller O.N., Petrova M.M., Pozdnyakov Yu.M., Runikhina N.K., Sayganov S.A., Tarasov A.V., Tkacheva O.N., Urinsky A.M., Shalnova S.A. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2017; 16(6): 5–56, <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>.

46. Токмакова С.И., Луницына Ю.В. Клиническое течение воспалительных заболеваний полости рта у больных опийной наркоманией в зависимости от стажа употребления психотропных веществ. Литературный обзор. *Проблемы стоматологии* 2013; 6: 8–11. Tokmakova S.I., Lunitsyna Y.V. The clinical course of inflammatory diseases of the oral cavity in patients with opioid addiction, depending on the length of use of psychotropic substances (literature review). *Problemy stomatologii* 2013; 6: 8–11.

47. Sittitrai P., Srivanchapoom C., Reunmakkaew D. Deep neck infection in patients with and without human immunodeficiency virus: a comparison of clinical features, complications, and outcomes. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2018; 56(10): 962–967, <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2018.11.004>.

48. Aziz Z., Aboulouidad S., El Bouihi M., Fawzi S., Lakouichmi M., Hattab N.M. Odontogenic cervico-facial cellulitis during pregnancy: about 3 cases. *Pan Afr Med J* 2020; 36: 258, <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.36.258.24864>.

49. Dang N.P., Delbet-Dupas C., Mulliez A., Devoize L., Dallel R., Barthélémy I. Five predictors affecting the prognosis of patients with severe odontogenic infections. *Int J Environ Res Publ Health* 2020; 17(23): 8917, <https://doi.org/10.3390/ijerph17238917>.

50. Морозова М.Н. Шкалы оценки тяжести состояния пациентов с одонтогенными флегмонами. *Вестник проблем биологии и медицины* 2014; 4(4): 341–345. Morozova M.N. Scales for assessing the severity of the condition of patients with odontogenic phlegmons. *Vestnik problem biologii i meditsiny* 2014; 4(4): 341–345.

51. Hammad Y., Neal T.W., Schlieve T. Admission C-reactive protein, WBC count, glucose, and body temperature in severe odontogenic infections: a retrospective study using severity scores. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2022; 133(6): 639–642, <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2021.11.002>.

52. Neal T.W., Hammad Y., Carr B.R., Wahidi J., Cannon S., Schlieve T. Assessment of pro re nata inpatient opioid consumption following surgical treatment of severe odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2022; 134(2): 159–162, <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2022.01.001>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Д.А. Еремин, к.м.н., зав. кафедрой челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Института стоматологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России;

Н.М. Хелминская, д.м.н., профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Института стоматологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России;

П.А. Шень, ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Института стоматологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России;

Н.М. Краснов, ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Института стоматологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Для контактов: Шень Павел Анатольевич,
e-mail: Pavelanatolevi4@bk.ru

АЛЬДОСТЕРОН КРОВИ КАК ПРЕДИКТОР ВПЕРВЫЕ РАЗВИВШЕЙСЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

УДК 616.12-008-313-2
3.1.20 — кардиология
Поступила 27.06.2024

З.Г. Татаринцева^{1,2}, М.Г. Синельникова², А.В. Братова¹, К.О. Барбухатти^{1,2}, Е.Д. Космачева^{1,2},
О.В. Бабицева^{1,2}

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар;

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар

Цель исследования — определить прогностическую значимость альдостерона крови в отношении развития фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде после открытых кардиохирургических операций.

Материалы и методы. В исследование включались все пациенты, поступившие в Краевую клиническую больницу № 1 г. Краснодара с 1 сентября 2023 по 1 февраля 2024 г. для плановой операции аортокоронарного шунтирования и/или операции на клапане. В раннем послеоперационном периоде фибрилляция предсердий (ФП) развилась у 158 больных, которые составили основную группу А, а из 436 пациентов с синусовым ритмом при помощи генератора случайных чисел была составлена контрольная группа Б, сопоставимая с основной группой по числу пациентов (160 больных).

Результаты. Средний возраст в исследуемой группе составил $65,0 \pm 8,2$ года. Дебют от начала операции до пароксизма ФП — $66,2 \pm 41,7$ ч. Средняя продолжительность послеоперационной ФП была 7 (2,5–18) ч. При сравнении лабораторных данных у пациентов в раннем послеоперационном периоде (первый час после кардиохирургического вмешательства) выяснилось, что статистически значимыми факторами, связанными с послеоперационной фибрилляцией предсердий, явились показатели красной крови (сниженный уровень эритроцитов, гемоглобина, гематокрита), маркеры печеночной дисфункции (повышенные значения общего билирубина, АсАТ и АлАТ), маркеры воспаления (С-реактивный белок), а также уровень альдостерона крови, что было подтверждено ROC-анализом (площадь под АUC-кривой составила 0,703). Более того, значения альдостерона крови более 152,93 предсказывали появление послеоперационной фибрилляции предсердий с чувствительностью 95% и специфичностью 61,2%.

Заключение. Уровень альдостерона крови может быть независимым предиктором развития послеоперационной фибрилляции предсердий. При подтверждении наших данных можно будет предпринимать попытки назначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов для профилактики послеоперационной фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; послеоперационная фибрилляция предсердий; кардиохирургические операции; аортокоронарное шунтирование; протезирование внутрисердечных клапанов; осложнение послеоперационного периода; альдостерон; предикторы.

BLOOD ALDOSTERONE AS A PREDICTOR OF NEWLY DEVELOPED ATRIAL FIBRILLATION AFTER CARDIAC SURGERY

Z.G. Tatarintseva^{1,2}, M.G. Sinelnikova², A.V. Bratova¹, K.O. Barbuhatti^{1,2}, E.D. Kosmacheva^{1,2}, O.V. Babicheva^{1,2}

¹Scientific Research Institute — Ochapovsky Regional Clinic Hospital, Krasnodar;

²Kuban State Medical University, Krasnodar

Objective. To evaluate the prognostic significance of blood aldosterone levels in predicting the development of atrial fibrillation in the early postoperative period following open-heart surgeries.

Materials and Methods. The study included all patients admitted to the Regional Clinical Hospital No. 1 in Krasnodar from September 1, 2023, to February 1, 2024, for planned coronary artery bypass grafting (CABG) and/or valve surgery. In the early postoperative period, atrial fibrillation (AF) developed in 158 patients, forming the primary group A. A control group B of 160 patients with sinus rhythm was randomly selected from 436 individuals using a random number generator, ensuring comparability in group size.

Results. The mean age of the study cohort was 65.0±8.2 years. The median time from surgery to the onset of AF was 66.2±41.7 hours. The median duration of postoperative AF was 7 (2.5–18) hours. Laboratory comparisons in the early postoperative period (the first hour after surgery) revealed statistically significant factors associated with postoperative AF: reduced red blood cell counts, hemoglobin, and hematocrit; elevated markers of liver dysfunction (total bilirubin, AST, and ALT); inflammatory markers (C-reactive protein); and blood aldosterone levels. ROC analysis confirmed the significance of aldosterone levels (area under the curve [AUC]: 0.703). Blood aldosterone levels exceeding 152.93 predicted postoperative AF with a sensitivity of 95% and a specificity of 61.2%.

Conclusion. Blood aldosterone levels may serve as an independent predictor of postoperative AF. If validated, these findings could support the use of mineralocorticoid receptor antagonists for the prevention of postoperative AF.

Key words: atrial fibrillation; postoperative atrial fibrillation; cardiac surgery; coronary artery bypass grafting; prosthetic heart valves; postoperative complications; aldosterone; predictors.

ВВЕДЕНИЕ

Более чем у трети лиц с фибрилляцией предсердий (ФП) развивается сердечная недостаточность (СН), и ФП предшествует развитию СН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) чаще, чем СН со сниженной ФВ [1]. Примечательно, что пятилетняя заболеваемость СН в два раза превышает частоту возникновения инсульта после постановки диагноза ФП [2], тем не менее клинически основное внимание уделяется профилактике инсульта после начала ФП, а не профилактике СН. В то время как общие механизмы, лежащие в основе ФП и СН, остаются не до конца изученными, считается, что сердечный фиброз является значимым фактором развития обоих заболеваний. Именно в этом контексте E. Shantsila et al. разработали исследование IMPRESS-AF (улучшение переносимости физической нагрузки у пациентов с сохраненной фракцией выброса с помощью спиронолактона при миокардиальном фиброзе при ФП) для оценки роли антагонизма к минералокортикоидным рецепторам у пациентов с ФП [3].

Аритмогенный субстрат ФП обусловлен фиброзом предсердий [4]. И наоборот, сама по себе ФП способствует фиброзу предсердий [5]. Формирование сердечного фиброза может быть инициировано связыванием альдостерона с минералокортикоидным рецептором. Связывание альдостерона и последующее формирование сердечного фиброза действительно ассоциированы с повышенной предрасположенностью к ФП [6].

Во-первых, альдостерон вызывает фиброз предсердий через воспаление [7]. Действительно, у пациентов с ФП сообщалось о более высоких уровнях

фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1 и -6 в плазме крови [8]. Во-вторых, активные формы кислорода в сердце могут как вызывать, так и пролонгировать ФП [9]. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) модулирует окислительный стресс путем образования активных форм кислорода, таких как никотинамидадениндинуклеотидфосфат, что приводит к фиброзу предсердий [10]. В-третьих, альдостерон способствует фиброзу предсердий, активируя фактор роста соединительной ткани в культивируемых кардиомиоцитах [11]. Более того, было обнаружено, что спиронолактон подавляет окислительный стресс и фиброз независимо от снижения артериального давления у трансгенных крыс [6]. Следовательно, предполагается, что антагонизм альдостерона уменьшает сердечный фиброз.

T.Liu et al. описали снижение риска развития ФП на 31% в обзоре 5 исследований пациентов, получавших антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМР) [12].

АМР значительно уменьшали впервые возникшую ФП, это наблюдалось как у пациентов с СН, так и у пациентов без нее, а также в большой когорте пациентов без сердечного заболевания, но с терминальной стадией почечной недостаточности на исходном уровне. Таким образом, в настоящее время имеются ограниченные данные о снижении впервые выявленной ФП у людей без заболеваний сердца, так называемой изолированной ФП [13]. Слишком

рано делать вывод о том, что АМР могут принести пользу здоровому в остальном человеку, но необходимы дальнейшие исследования.

АМР не приводили к значительному снижению послеоперационной ФП (ПОФП), что в основном было обусловлено результатами рандомизированного клинического исследования, выполненного M.Pretorius et al. [14]. ПОФП связана с острой многофакторной системной реакцией на воспалительный и окислительный стресс, вызванной хирургическим вмешательством на сердце или вне сердца [15]. Действительно, у пациентов с ПОФП была выявлена более высокая концентрация послеоперационных уровней интерлейкина-6 по сравнению с пациентами без ПОФП [14]. Следовательно, лечение только АМР не может противодействовать острой системной воспалительной реакции при ПОФП. Профилактика ПОФП может потребовать дополнительной противовоспалительной терапии. F.Violi et al. продемонстрировали абсолютное снижение риска ПОФП на 13% у пациентов, получавших антиоксиданты [16]. Таким образом, АМР могут не останавливать немедленную воспалительную реакцию при ПОФП, но способны оборвать образование фиброза, вторичный эффект воспаления и последующее прогрессирование ФП [10]. Поиски актуальных предикторов развития ФП могут пролить свет на профилактику данной аритмии, связанной с неблагоприятным прогнозом раннего и позднего послеоперационного периода.

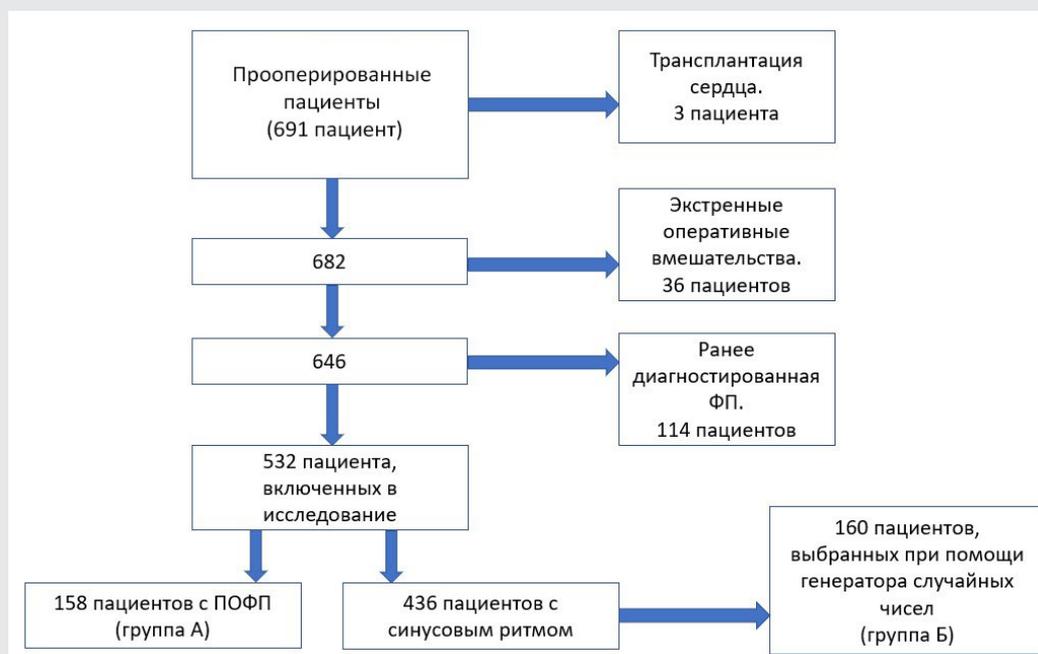


Рис. 1. Дизайн исследования

Цель исследования — определить прогностическую значимость альдостерона крови в отношении развития фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде после открытых кардиохирургических операций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Это проспективное обсервационное одноцентровое когортное исследование было проведено в Научно-исследовательском институте — Краевой клинической больнице № 1 им. проф. С.В. Очаповского г. Краснодара. В период с 1 сентября 2023 по 1 февраля 2024 г. все пациенты, поступившие для плановой операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) и/или операции на клапане (замена или реконструкция клапана), включались в это исследование.

Критериями исключения были: 1) возраст менее 18 лет, 2) ФП при поступлении в стационар или в анамнезе, 3) неплановое кардиохирургическое вмешательство, 4) плановая чрескожная или транспикулярная имплантация клапана и 5) отказ дать информированное согласие.

За анализируемый период прооперировали 691 пациента, из которых критериям включения/невключения соответствовали 532 человека (рис. 1). В раннем послеоперационном периоде ПОФП развилась у 158 больных, которые составили основную группу А, а из 436 пациентов с синусовым ритмом при помощи генератора случайных чисел была составле-

на контрольная группа Б (160 больных), сопоставимая с основной группой по числу наблюдаемых пациентов.

Рутинная предоперационная оценка включала электрокардиограмму (ЭКГ), эхокардиограмму, клинический осмотр, оценку анамнеза и определение стандартных лабораторных показателей, а также альдостерона крови. Участие в исследовании не влияло на хирургическое и послеоперационное лечение.

После операции все пациенты первоначально лечились в отделении реанимации, а затем их переводили в отделение интенсивной терапии или в обычные кардиологические/кардиоторакальные отделения стационара. Во время пребывания в стационаре у пациентов непрерывно мониторировали ЭКГ с помощью телеметрии ЭКГ для выявления аритмии. Если развивалась ФП, пациенту выполняли ЭКГ в 12 отведениях. Сохраненные данные ЭКГ были проанализированы на предмет наличия ФП у всех пациентов обученным медицинским персоналом.

Первичной конечной точкой исследования была ФП, возникающая во время послеоперационного пребывания в стационаре. ФП была определена в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [17] как предсердная аритмия с абсолютно неравномерными интервалами RR без различимых отчетливых зубцов P продолжительностью не менее 30 с.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с применением прикладных про-

Таблица 1

Демографические и анамнестические характеристики пациентов сравниваемых групп

Показатели	Группа А, n=158	Группа Б, n=160	p
Мужской пол, n (%)	124 (78,5)	106 (66,3)	0,02
Возраст, лет (M±SD)	65,0±8,2	61,7±8,6	<0,001
Индекс массы тела, кг/м ² (M±SD)	26,1±6,3	25,8±8,1	0,011
Сопутствующие заболевания			
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	19 (12,0)	16 (10,0)	0,57
Артериальная гипертензия, n (%)	113 (71,5)	102 (64,6)	0,18
Хроническая сердечная недостаточность II–IV кл. по NYHA, n (%)	145 (91,8)	148 (92,5)	0,82
Инсульт, n (%)	19 (12,0)	17 (10,6)	0,69
Периферический атеросклероз, n (%)	77 (48,7)	67 (41,9)	0,22
Курение в настоящее время, n (%)	61 (38,6)	54 (33,8)	0,37
Сахарный диабет, n (%)	63 (39,9)	59 (36,9)	0,58
ХБП с СКФ <60 мл/мин, n (%)	39 (24,7)	32 (20)	0,31

Таблица 2

Виды оперативного вмешательства, выполняемые пациентам из сравниваемых групп

Показатели	Группа А, n=158	Группа Б, n=160	p
АКШ, n (%)	68 (43,0)	98 (61,3)	0,001
АКШ на работающем сердце, n (% от АКШ)	0	8 (16,0)	0,04
АКШ с наложением 2 и более шунтов, n (% от АКШ)	20 (90,9)	29 (58,0)	0,005
Операция по замене внутрисердечного клапана, n (%)	77 (48,7)	50 (31,2)	0,001
Сочетание АКШ и протезирования клапана, n (%)	13 (8,2)	12 (7,5)	0,82

грамм Statistica 19.0 (StatSoft (Europe) GmbH, ФРГ) и Microsoft® Excel 2019 для Windows 10 (Microsoft Corp., США).

Категориальные данные представлены в виде количества и процента. При нормальном распределении признака рассчитывались среднее арифметиче-

ское (M) и стандартное отклонение (\pm SD). Количественные показатели на соответствие нормальному распределению оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для изучения связи между явлениями, показанными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, приме-

Таблица 3

Лабораторные показатели пациентов из сравниваемых групп до оперативного лечения

Показатели	Группа А, n=158	Группа Б, n=160	p
Альдостерон, пг/мл, M \pm SD	102,01 \pm 3,1	105,61 \pm 2,8	<0,001
Эритроциты, 10 ¹² /л, M \pm SD	3,7 \pm 1,1	3,6 \pm 0,5	0,51
Гемоглобин, г/л, M \pm SD	115,6 \pm 18,3	111,1 \pm 14,5	0,13
Гематокрит, %, M \pm SD	33,1 \pm 4,8	32,0 \pm 4,3	0,18
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, M \pm SD	9,4 \pm 6,3	8,2 \pm 5,4	0,26
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, M \pm SD	186,5 \pm 43,4	177,9 \pm 57,1	0,35
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л, M \pm SD	8,6 \pm 5,8	7,5 \pm 4,5	0,24
Лимфоциты, 10 ⁹ /л, M \pm SD	1,7 \pm 0,8	1,6 \pm 0,6	0,43
Моноциты, 10 ⁹ /л, M \pm SD	1,5 \pm 0,6	1,5 \pm 0,5	1,0
Креатинин, мкмоль/л, M \pm SD	97,3 \pm 32,0	99,6 \pm 43,1	0,74
Мочевина, ммоль/л, M \pm SD	8,9 \pm 2,9	7,6 \pm 5,2	0,09
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л, M \pm SD	34,7 \pm 12,1	30,9 \pm 9,5	0,06
Аланинаминотрансфераза, Ед/л, M \pm SD	38,4 \pm 19,5	34,5 \pm 9,9	0,16
Билирубин, мкмоль/л, M \pm SD	18,1 \pm 3,2	21,9 \pm 15,2	0,06
C-реактивный белок, г/л, M \pm SD	3,8 \pm 0,5	4,0 \pm 0,7	0,07
КФК, Ед/л, M \pm SD	50,5 \pm 7,2	48,2 \pm 6,9	0,07
КФК-МВ, Ед/л, M \pm SD	13,3 \pm 4,0	12,8 \pm 3,2	0,44
Фибриноген, г/л, M \pm SD	5,0 \pm 1,6	4,6 \pm 1,4	0,14

Лабораторные показатели крови в раннем послеоперационном периоде

Показатели	Группа А, n=158	Группа Б, n=160	p
Показатели общего анализа крови			
Лейкоциты, 10^9 /л, M±SD	19,4±16,9	16,1±6,3	0,02*
Эритроциты, 10^{12} /л, M±SD	3,2±3,1	3,7±0,6	0,046*
Гемоглобин, г/л, M±SD	98,6±16,4	113,7±19,7	<0,001*
Гематокрит, %, M±SD	28,9±4,5	32,8±5,9	<0,001*
Тромбоциты, 10^9 /л, M±SD	120,5±53,8	121,3±33,0	0,87
Нейтрофилы, 10^9 /л, M±SD	15,6±5,9	14,2±6,1	0,38
Моноциты, 10^9 /л, M±SD	1,4±0,6	1,4±0,5	1,0
Лимфоциты, 10^9 /л, M±SD	1,5±0,8	1,3±0,4	0,005*
Биохимические показатели крови			
Общий билирубин, мкмоль/л, M±SD	40,6±20,9	28,0±13,3	<0,001*
Креатинин, мкмоль/л, M±SD	97,3±35,3	85,8±16,8	<0,001*
Мочевина, ммоль/л, M±SD	8,9±2,9	6,6±2,0	<0,001*
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л, M±SD	144,7±99,3	75,7±30,5	<0,001*
Аланинаминотрансфераза, Ед/л, M±SD	89,4±65,3	25,2±17,8	<0,001*
С-реактивный белок, г/л, M±SD	101,8±54,0	71,6±19,6	<0,001*
Фибриноген, г/л, M±SD	8,0±1,6	8,2±1,4	0,24
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	9,8±3,6	10,2±2,4	0,24

нялся непараметрический метод — расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Сравнение двух независимых групп по количественным показателям проводилось посредством непарного t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении) и U-критерия Манна–Уитни (при ненормальном распределении). Для сравнения качественных показателей использовался критерий хи-квадрат (χ^2) с поправкой на непрерывность Йетса. Статистически значимыми различия двух выборок считались при $p < 0,05$. Факторы риска развития ФП после операции на сердце анализировались с помощью регрессионной модели Кокса. Кривая ROC использовалась для оценки прогностической ценности альдостерона крови для эпизода ФП после кардиохирургического лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст в исследуемой группе был $65,0 \pm 8,2$ года. Дебют от начала операции до парок-

сизма ФП составил $66,2 \pm 41,7$ ч (в среднем на 3-и сутки, минимум 1 ч, максимум через 166,5 ч, т.е. на 7-е сутки). Средняя продолжительность ПОФП равнялась 7 (2,5–18) ч. У 23 пациентов (14,56%) ПОФП длилась дольше чем 48 часов. 90% пациентов с ПОФП получали амиодарон внутривенно, у 15 (9,49%) ПОФП разрешилась спонтанно без дополнительного антиаритмического лечения, а у 6 больных (3,79%) была выполнена успешная электрическая кардиоверсия. У всех пациентов на момент выписки был синусовый ритм.

Видно (табл. 1), что в группе с ПОФП преобладали мужчины, статистически значимо выше были возраст и индекс массы тела, однако по основным сопутствующим заболеваниям пациенты из сравниваемых групп не различались.

Пациенты из группы А чаще нуждались в оперативном лечении по замене внутрисердечного клапана, в случае выполнения им АКШ накладывалось 2 и более шунтов с использованием искусственного кровообращения (табл. 2).

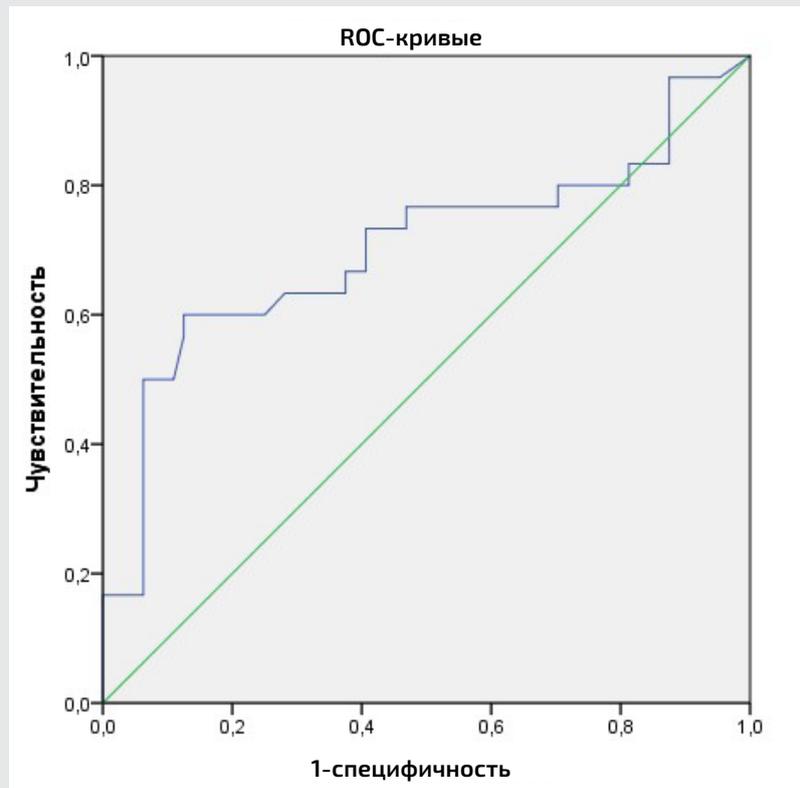


Рис. 2. ROC-кривая для альдостерона крови в прогнозировании послеоперационной фибрилляции предсердий

При сравнении лабораторных данных у пациентов до операции (забор крови производился за 12–24 ч до кардиохирургического вмешательства) статистически значимым фактором, связанным с развитием ПОФП, явился только уровень альдостерона крови (табл. 3).

При сравнении лабораторных данных у пациентов в раннем послеоперационном периоде (первый час после кардиохирургического вмешательства) выяснилось, что статистически значимыми факторами, связанными с ПОФП, явились показатели красной крови (сниженный уровень эритроцитов, гемоглобина, гематокрита), маркеры печеночной дисфункции (повышенные значения общего билирубина, аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы) и маркеры воспаления (С-реактивный белок) (табл. 4).

При этом показатель альдостерона крови у пациентов с ПОФП значимо вырос в раннем послеоперационном периоде: со $102,01 \pm 3,1$ пг/мл до операции до $199,2 \pm 8,8$ пг/мл после нее ($p < 0,001$).

О статистически значимых повышениях альдостерона крови у пациентов с ПОФП говорит и график ROC-кривой. Площадь под AUC-кривой составила 0,703. Более того, значения альдостерона крови бо-

лее 152,93 предсказывали ПОФП с чувствительностью 95% и специфичностью 61,2% (AUC: 0,703, 95%, ДИ: 0,607–0,800; $p < 0,001$) (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей серии пациентов ПОФП развилась у 158 испытуемых (29,7%), что согласуется с частотой данной аритмии после планового АКШ, зарегистрированной в других исследованиях с непрерывным мониторингом сердечного ритма [18].

В текущем исследовании мы зафиксировали более высокую концентрацию альдостерона крови до операции у пациентов с ПОФП по сравнению с пациентами без развития ПОФП. Эти результаты свидетельствуют, что фиброз миокарда играет важную роль в развитии ПОФП.

Ремоделирование предсердий при ФП, включающее структурное и электрическое, характеризуется гипертрофией клеток миокарда, фиброзом миокарда и аномальной экспрессией межклеточных связей, при которых фиброз миокарда делается отличительной чертой и играет важную роль в патогенезе ФП. РААС является важным сигнальным путем при фиброзе миокарда и участвует в электрофизиологиче-

ском и структурном ремоделировании предсердий во время развития ФП [19]. Альдостерон может вызывать предсердные аритмии, характеризующиеся фиброзом предсердий, гипертрофией кардиомиоцитов и нарушениями проводимости. Антагонисты рецепторов альдостерона могут использоваться для снижения уровня альдостерона у пациентов с ФП и ингибирования фиброза предсердий, тем самым уменьшая возникновение и персистенцию ФП [20]. В настоящем исследовании исходные уровни альдостерона в группе с ПОФП были выше, чем в группе без аритмии, и значимо повышались в раннем послеоперационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование продемонстрировало, что уровень альдостерона крови может быть независимым предиктором развития послеоперационной фибрилляции предсердий. Однако необходимы более масштабные исследования в этом направлении. При подтверждении наших данных возможно будет предпринимать попытки назначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов для профилактики послеоперационной фибрилляции предсердий.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Santhanakrishnan R., Wang N., Larson M.G., Magnani J.W., McManus D.D., Lubitz S.A., Ellinor P.T., Cheng S., Vasan R.S., Lee D.S., Wang T.J., Levy D., Benjamin E.J., Ho J.E. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation* 2016; 133(5): 484–492, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018614>.
- Piccini J.P., Hammill B.G., Sinner M.F., Hernandez A.F., Walkey A.J., Benjamin E.J., Curtis L.H., Heckbert S.R. Clinical course of atrial fibrillation in older adults: the importance of cardiovascular events beyond stroke. *Eur Heart J* 2014; 35(4): 250–256, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu483>.
- Shantsila E., Haynes R., Calvert M., Fisher J., Kirchhof P., Gill P.S., Lip G.Y. Improved exercise tolerance in patients with preserved ejection fraction by spironolactone on myocardial fibrosis in atrial fibrillation rationale and design of the IMPRESS-AF randomised controlled trial. *BMJ Open* 2016; 6(10): e012241, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012241>.
- Nattel S., Burstein B., Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008; 1(1): 62–73, <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.107.754564>.
- Dzeshka M.S., Lip G.Y., Snezhitskiy V., Shantsila E. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: mechanisms and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(8): 943–259, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.1313>.
- Mayyas F., Alzoubi K.H., van Wagoner D.R. Impact of aldosterone antagonists on the substrate for atrial fibrillation: aldosterone promotes oxidative stress and atrial structural/electrical remodeling. *Int J Cardiol* 2013; 168(6): 5135–5142, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.022>.
- Gilbert K.C., Brown N.J. Aldosterone and inflammation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17(3): 199–204, <https://doi.org/10.1097/med.0b013e3283391989>.
- Erhard N., Metzner A., Fink T. Late arrhythmia recurrence after atrial fibrillation ablation: incidence, mechanisms and clinical implications. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2022; 33(1): 71–76, <https://doi.org/10.1007/s00399-021-00836-6>.
- Harada M., van Wagoner D.R., Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circ J* 2015; 79(3): 495–502, <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0138>.
- Al-Hashedi E.M., Abdu F.A. Aldosterone effect on cardiac structure and function. *Curr Cardiol Rev* 2024; 20(4): e290224227534, <https://doi.org/10.2174/011573403X281390240219063817>.
- Lavall D., Selzer C., Schuster P., Lenski M., Adam O., Schäfers H.J., Böhm M., Laufs U. The mineralocorticoid receptor promotes fibrotic remodeling in atrial fibrillation. *J Biol Chem* 2014; 289(10): 6656–6668, <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.519256>.
- Liu T., Korantzopoulos P., Shao Q., Zhang Z., Letsas K.P., Li G. Mineralocorticoid receptor antagonists and atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace* 2016; 18(5): 672–678, <https://doi.org/10.1093/europace/euv366>.
- Neefs J., van den Berg N.W., Limpens J., Berger W.R., Boekholdt S.M., Sanders P., de Groot J.R. Aldosterone pathway blockade to prevent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017; 231: 155–161, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.029>.
- Pretorius M., Murray K.T., Yu C., Byrne J.G., Billings F.T. 4th, Petracek M.R., Greelish J.P., Hoff S.J., Ball S.K., Mishra V., Body S.C., Brown N.J. Angiotensin-converting enzyme inhibition or mineralocorticoid receptor blockade do not affect prevalence of atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care Med* 2012; 40(10): 2805–2812, <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31825b8be2>.
- Zakkar M., Ascione R., James A.F., Angelini G.D., Suleiman M.S. Inflammation, oxidative stress and postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. *Pharmacol Ther* 2015; 154: 13–20, <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.06.009>.
- Violi F., Pastori D., Pignatelli P., Loffredo L. Antioxidants for prevention of atrial fibrillation: a potentially useful future therapeutic approach? A review of the literature and meta-analysis. *Europace* 2014; 16(8): 1107–1116, <https://doi.org/10.1093/europace/euu040>.
- Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C., Boriani G., Castella M., Dan G.A., Dilaveris P.E., Fauchier L., Filippatos G., Kalman J.M., La Meir M., Lane D.A., Lebeau J.P., Lettino M., Lip G.Y.H., Pinto F.J., Thomas G.N., Valgimigli M., van Gelder I.C., van Putte B.P., Watkins C.L.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart

Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42(5): 373–498, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.

18. LaPar D.J., Speir A.M., Crosby I.K., Fonner E.Jr., Brown M., Rich J.B., Quader M., Kern J.A., Kron I.L., Ailawadi G. Investigators for the Virginia Cardiac Surgery Quality Initiative. Postoperative atrial fibrillation significantly increases mortality, hospital readmission, and hospital costs. *Ann Thorac Surg* 2014; 98(2): 527–533, <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.03.039>.

19. Mascolo A., Urbanek K., de Angelis A., Sessa M., Scavone C., Berrino L., Rosano G.M.C., Capuano A., Rossi F. Angiotensin II and angiotensin 1–7: which is their role in atrial fibrillation? *Heart Fail Rev* 2020; 25(2): 367–380, <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09837-7>.

20. Zhang S.-H., Wang J., Jin T.-R., Zhang L.-X., Shao J. The role of spironolactone in the metabolism of serum type I collagen in elderly patients with atrial fibrillation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18(19): 2903–2907.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

З.Г. Татаринцева, к.м.н., зав. кардиологическим отделением ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. С.В. Очаповского», ассистент кафедры кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО

«Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России;

М.Г. Синельникова, ординатор кафедры кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России;

А.В. Братова, зав. клинично-диагностической лабораторией ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. С.В. Очаповского»;

К.О. Барбухатти, д.м.н., профессор, зав. отделением кардиохирургии № 2 ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. С.В. Очаповского», зав. кафедрой кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Е.Д. Космачева, д.м.н., профессор, зам. главного врача по лечебной части ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. С.В. Очаповского», зав. кафедрой терапии № 1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России;

О.В. Бабичева, к.м.н., врач-кардиолог ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. С.В. Очаповского», доцент кафедры кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Татаринцева Зоя Геннадьевна, e.mail: z.tatarintseva@list.ru

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПАТОЛОГИИ КОЖИ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ НА ОСНОВАНИИ ТРИХОСКОПИЧЕСКОЙ И МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

УДК 616.517-02-092

3.1.23 — дерматовенерология

Поступила 12.08.2024

Н.Л. Шапчиц¹, С.Л. Кашутин¹, И.Г. Пономаренко², С.В. Ключарева², В.А. Пирятинская², В.И. Николаев²

¹ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Архангельск;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург

Цель исследования — разработать алгоритм тактики лечения при патологии кожи волосистой части головы на основании трихоскопической и морфологической диагностики.

Материалы и методы. Проводилось клиническое обследование. С помощью сертифицированной специальной цифровой видеокамеры (Aramo SG, Aram Huvis Co., Ltd., Республика Корея) в сочетании с сертифицированной специализированной диагностической компьютерной программой Трихосаенспро/TrichoSciencePro V1.1 (Россия) (РУ № РЗН 2018/6930 от 15.03.2018) проводили трихоскопическое исследование. Образец кожи волосистой части головы на биопсию забирали в зоне поражения и готовили по стандартному методу гистологические препараты. В эпидермисе определяли наличие патоморфологических симптомов: акантоза, гранулеза, гиперкератоза, атрофии эпидермиса. В дерме оценивали следующие показатели: наличие лимфогистиоцитарных инфильтратов в сосочковой и сетчатой дерме, мукоидного набухания, склероза сосочковой дермы, а также признаков разрушения волосяных фолликулов.

Результаты. При наличии стаза крови в коже волосистой части головы, что проявляется телеангиоэктазиями, сопровождающимися атрофией кожи, следует назначать вазоактивные препараты: дезагреганты и венотоники. В случае гиперемии с гиперкератозом выбором топических средств являются топические стероиды, содержащие салициловую кислоту, а также в ряде случаев — пилинги для кожи волосистой части головы. При отсутствии гиперкератоза показаны топические средства, не содержащие кератолитики.

Заключение. Посредством трихоскопической диагностики возможно дифференцировать такие патоморфологические симптомы, как атрофия кожи, гиперкератоз, связанный с волосяным фолликулом и не связанный с ним, а также изменения окраски кожи на гиперемии и телеангиоэктазии, что позволяет выбрать тактику лечения.

Ключевые слова: трихоскопия; патология кожи головы; патоморфология эпидермиса и дермы.

DEVELOPMENT OF A TREATMENT ALGORITHM FOR PATHOLOGY OF THE SKIN OF THE SCALP BASED ON TRICHOSCOPIC AND MORPHOLOGICAL DIAGNOSTICS

N.L. Shapchits¹, S.L. Kashutin¹, I.G. Ponomarenko², S.V. Klyuchareva², V.A. Piryatinskaya², V.I. Nikolaev²

¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk;

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg

Objective. To develop a treatment algorithm for scalp skin pathology based on trichoscopic and morphological diagnosis.

Materials and Methods. Clinical examination was conducted. Trichoscopic investigation was performed using a certified special digital video camera (Aramo SG, Aram Huvis Co., Ltd., Republic of Korea) combined with the certified specialized diagnostic software Trichosaenspro/TrichoSciencePro V1.1 (Russia) (RU No. RZN 2018/6930 from 15.03.2018). Skin samples from the affected scalp area were biopsied and processed for standard histological preparation. The presence of pathological features in the epidermis was assessed, including acanthosis, granulosis, hyperkeratosis, and epidermal atrophy. In the dermis, the following were evaluated: the presence of lymphohistiocytic infiltrates in the papillary and reticular dermis, mucinous edema, sclerosis of the papillary dermis, and signs of hair follicle destruction.

Results. In cases of blood stasis in the scalp skin, which manifests as telangiectasias accompanied by skin atrophy, vasoactive drugs, including antiplatelet agents and venotonics, should be prescribed. In cases of hyperemia with hyperkeratosis, the choice of topical treatments includes topical steroids containing salicylic acid, and in some cases, peeling agents for the scalp. When hyperkeratosis is absent, topical agents without keratolytics are recommended.

Conclusion. Trichoscopic diagnosis allows for the differentiation of pathological symptoms such as skin atrophy, hyperkeratosis related to or unrelated to hair follicles, as well as changes in skin color associated with hyperemia and telangiectasia, thereby facilitating the selection of an appropriate treatment approach.

Key words: trichoscopy; pathology of the scalp; pathomorphology of the epidermis and dermis.

ВВЕДЕНИЕ

Трихоскопическая диагностика алопеций, наряду с клинической картиной, — один из важнейших методов, позволяющих дифференцировать нерубцовые алопеции, к примеру диффузные алопеции, от андрогенных, особенно на первых этапах развития выпадения волос. В профессиональной литературе приведено большое количество диагностических критериев и клинических примеров по этой проблеме [1–4].

Однако трихоскопическую диагностику можно рассматривать несколько шире. Имеется в виду состояние кожного покрова волосистой части головы, поскольку жизнеспособность сально-волосяного фолликула неотъемлемо связана с морфофункциональными изменениями в первую очередь дермы. Именно с дермой фолликул связан как морфологически, так и функционально. С другой стороны, исходя из строения сально-волосяного фолликула, а именно из непосредственной анатомической связи эпидермиса с волосяным влагалищем, очевидно,

что изменения в пролиферации и дифференцировке кератиноцитов эпидермиса волосистой части головы, проявляющихся, к примеру, в формировании гиперкератоза, также могут отражаться на состоянии сально-волосяного фолликула. Одним из объяснений развития гиперкератоза эпидермиса и наружного волосяного влагалища может служить морфофункциональное состояние поверхностной сосудистой сети, поскольку гистогематогенный обмен происходит в сосочковом слое дермы, а также в области волосяного фолликула и сальной железы фолликула. Дефицит пластического и энергетического материала напрямую влияет на эпидермальную кинетику, что может проявляться атрофией, либо гиперкератозом, либо атрофией и гиперкератозом [5–9].

Цель настоящего исследования — изучение симптомов поражения кожи волосистой части головы, выявляемых посредством трихоскопии, и сопоставление их с клиническими и патоморфологическими проявлениями для разработки алгоритма тактики лечения при патологии кожи волосистой части головы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с помощью сертифицированной специальной цифровой видеокамеры (Aramo SG, Aram Huvis Co., Ltd., Республика Корея) и двух объективов с увеличением на 60 (для исследования поверхности кожи волосистой части головы и стержней волос) в сочетании с сертифицированной специализированной диагностической компьютерной программой Трихосаенспро/TrichoSciencePro V1.1 (Россия) (ПУ № РЗН 2018/6930 от 15.03.2018).

Кожу волосистой части головы забирали в зоне поражения после инфильтрационной анестезии 2% лидокаином с использованием панч-скальпеля № 5. Кусочек кожи фиксировали в забуференном 10% растворе формалина. По стандартному методу готовили гистологический препарат толщиной 5 мкм, применяли окраску гематоксилин-эозином.

В эпидермисе определяли наличие патоморфологических симптомов: акантоза, гранулеза, гиперкератоза, атрофии эпидермиса.

В дерме оценивали следующие показатели: наличие лимфогистиоцитарных инфильтратов в сосочковой и сетчатой дерме, мукоидного набухания, склероза сосочковой дермы, а также признаков разрушения волосяных фолликулов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Трихоскопическая картина неизменной кожи волосистой части головы при отсутствии жалоб на выпадение волос, зуд, сыпь была представлена матовой, несколько блестящей поверхностью (рис. 1). Гиперкератоз незначительный, не связанный с во-

лосяными фолликулами и проявляющийся наличием отдельных чешуек в лобно-теменной области. Нарушений микроциркуляторного русла не визуализировалось.

В гистологическом препарате кожи волосистой части головы отчетливо проявлялись все слои эпидермиса: базальный, шиповатый, зернистый и роговой. Изменений в толщине слоев эпидермиса не регистрировали. В дерме — хорошо выраженная стратификация на сосочковый и сетчатый слои. Сальная железа без признаков гиперплазии и гипертрофии. Волосяные фолликулы сохранены. Нейтрофильные либо лимфоцитарно-гистиоцитарные инфильтраты в дерме не определялись. Нарушений микроциркуляторного русла в виде расширения сосудов или стаза не наблюдали.

При наличии сухой кожи волосистой части головы периодически пациентов беспокоили зуд и перхоть. При осмотре кожа волосистой части головы не была воспаленной: гиперемия и корочки отсутствовали. Наблюдали лишь шелушение. Волосы были тонкими, без блеска, ломкими, на кончиках — секлись.

В ходе трихоскопической диагностики выявлен обильный гиперкератоз в виде множественных чешуек, не связанных с волосяными фолликулами, в лобной, височных и затылочной областях без признаков нарушений микроциркуляции (рис. 2).

В гистологическом препарате — увеличение толщины рогового слоя — гиперкератоз без изменения толщины шиповатого и зернистого слоев, иными словами при сухой коже волосистой части головы формируется ретенционный гиперкератоз [10]. В сальной железе количество себоцитов и их объем в сравнении с предыдущим случаем значительно меньше.

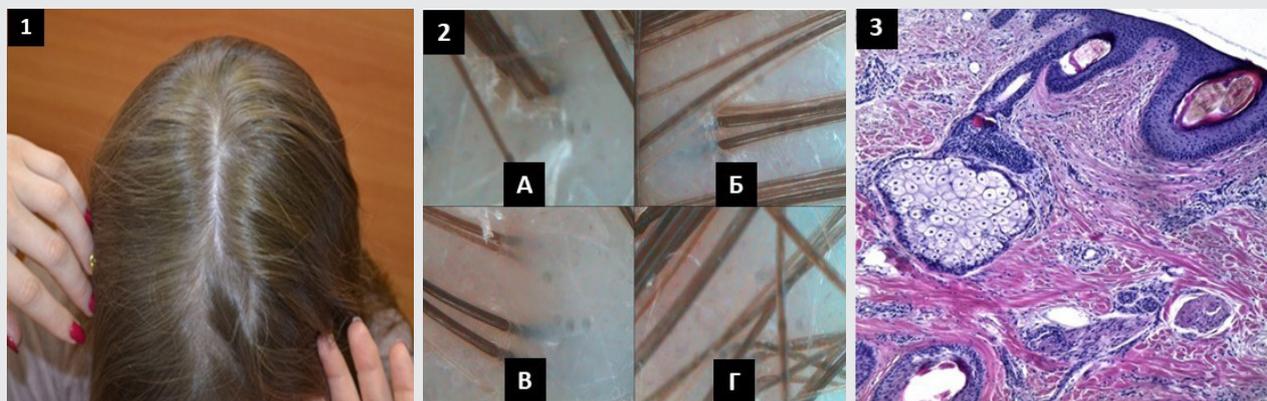


Рис. 1. Здоровая кожа волосистой части головы: 1 — общий вид; 2 — трихоскопическая картина (А — лобная зона, Б — левая височная зона, В — правая височная зона, Г — затылочная зона); 3 — гистологический срез, окрашивание гематоксилин-эозином, об. 4 (40), ок. 10

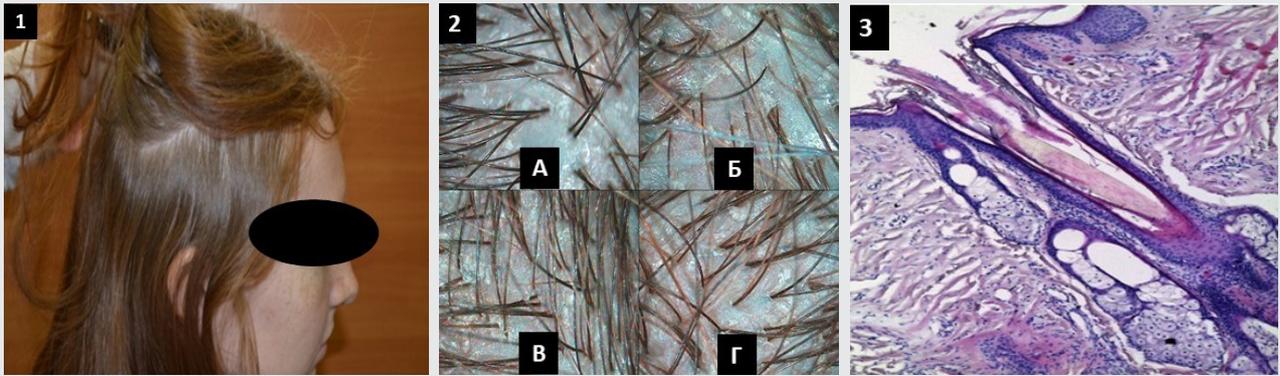


Рис. 2. Сухая кожа волосистой части головы: 1 — общий вид; 2 — трихоскопическая картина зоны поражения (А — лобная зона, Б — левая височная зона, В — правая височная зона, Г — затылочная зона); 3 — гистологический срез зоны поражения, окрашивание гематоксилин-эозином, об. 4 (40), ок. 10

Гиперемия клинически проявляется изменением окраски кожи, которую на практике следует дифференцировать. Первый вариант — когда гиперемия формируется за счет нестойкого расширения сосудов сосочкового слоя дермы в ходе развития воспалительного процесса (рис. 3, А). Появление гиперемии возможно, в частности, при простых дерматитах, контактных аллергодерматитах волосистой части головы, себорейном дерматите (рис. 4).

Другой вариант формирования гиперемии — за счет стойкого расширения сосудов и стаза венозной крови. Проявляются данные изменения в виде телеангиоэктазий (рис. 3, Б) при проведении три-

хоскопической диагностики, поскольку невооруженным глазом их заметить практически невозможно. Появление их связано с развитием атрофии эпидермиса, вследствие чего расширенные сосуды хорошо визуализируются. При большом количестве и высокой плотности телеангиоэктазий невооруженный глаз воспринимает это как гиперемию. Однако данная краснота не является результатом воспаления, и применение топических стероидов, особенно содержащих салициловую кислоту, может только усугубить атрофию. Для уменьшения стаза крови требуется назначение вазоактивных препаратов, в том числе венотоников и дезагрегантов.



Рис. 3. Кожа волосистой части головы (А — гиперемия, Б — телеангиоэктазии)

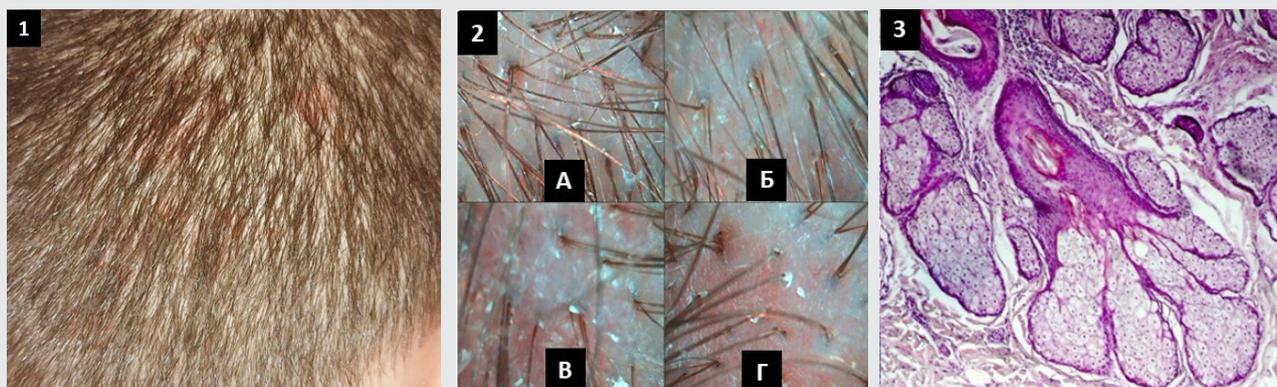


Рис. 4. Обострение себорейного дерматита волосистой части головы: 1 — общий вид; 2 — трихоскопическая картина зоны поражения (А — лобная зона, Б — левая височная зона, В — правая височная зона, Г — затылочная зона); 3 — гистологический срез зоны поражения, окрашивание гематоксилин-эозином, об. 4 (40), ок. 10

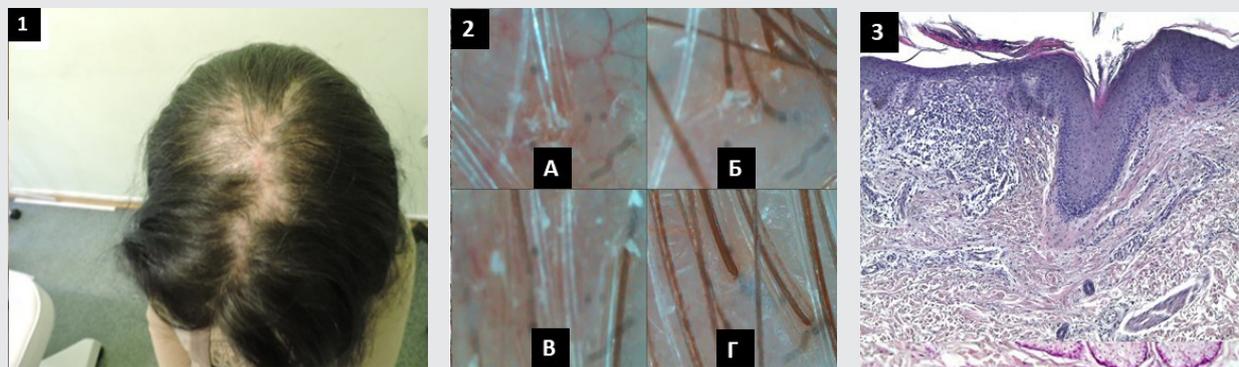


Рис. 5. Перифолликулярная форма красного плоского лишая, осложненная рубцовой алопецией: 1 — общий вид; 2 — трихоскопическая картина атрофии кожи в перифокальной зоне атрофического рубца (А — лобная зона, Б — левая височная зона, В — правая височная зона, Г — затылочная зона); 3 — гистологический срез перифокальной зоны, окрашивание гематоксилин-эозином, об. 4 (40), ок. 10

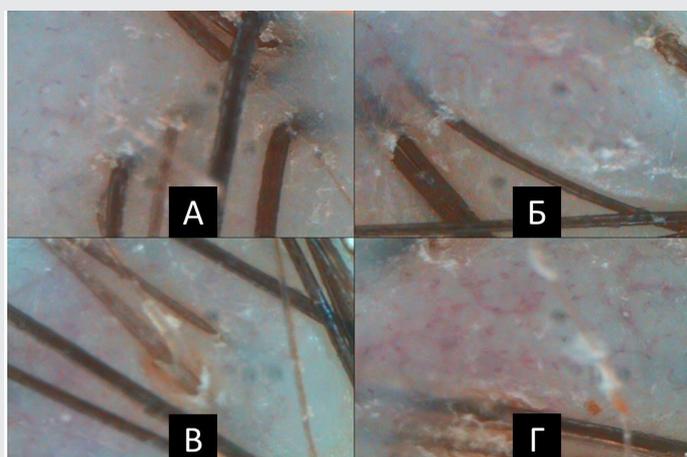


Рис. 6. Трихоскопическая картина атрофии кожи волосистой части головы при алопеции на фоне остеохондроза шейного отдела позвоночника, сопровождающегося синдромом позвоночной артерии (А — лобная зона, Б — левая височная зона, В — правая височная зона, Г — затылочная зона)

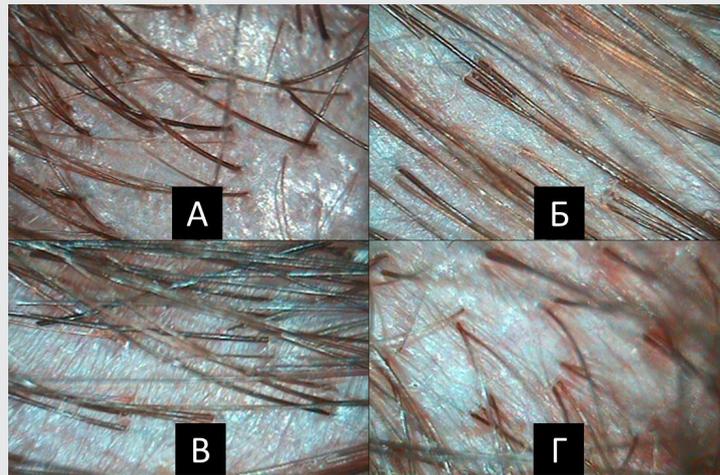


Рис. 7. Трихоскопическая картина атрофии кожи волосистой части головы в ремиссии себорейного дерматита (А — лобная зона, Б — левая височная зона, В — правая височная зона, Г — затылочная зона)

Атрофия кожи — патологический процесс, проявляющийся ее истончением за счет уменьшения толщины эпидермиса, дермы и подкожно-жировой клетчатки, в случае локализации на волосистой части головы — эпидермиса и дермы. Первично поражается дерма, в первую очередь сосочковый слой, вследствие нарушения микроциркуляции, вызванного нарушением оттока венозной крови, что и определяется как стаз крови. В результате венозного стаза поступление энергетического и пластического материала путем диффузии из сосочкового слоя дермы в эпидермис становится ограниченным. Это приводит к нарушению процессов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов мальпигиевого слоя и в итоге — к истончению кожи, иными словами ее атрофии. Данная картина может наблюдаться в перифокальной зоне, в частности при перифолликулярной форме красного плоского лишая, красной волчанки, склеродермии (рис. 5).

Атрофию кожи можно наблюдать также при заболеваниях, совсем не связанных с рубцовой атрофией, к примеру при часто и длительно рецидивирующем течении гнездной или диффузной алопеции. Под нашим наблюдением находилась пациентка 37 лет с диффузной алопецией, у которой соматический анамнез не был отягощен, что было подтверждено клинически, лабораторно и инструментально. Единственным, что ее беспокоило, был остеохондроз шейного отдела позвоночника, сопровождающийся синдромом позвоночной артерии. Как следует из представленной фотографии (рис. 6), телеангиоэктазии, вследствие атрофии кожи, присутствовали в лобно-теменной, правой и левой височных областях и особенно в затылочной зоне, при осмотре ко-

торой наблюдалась легкая гиперемия без гиперкератоза.

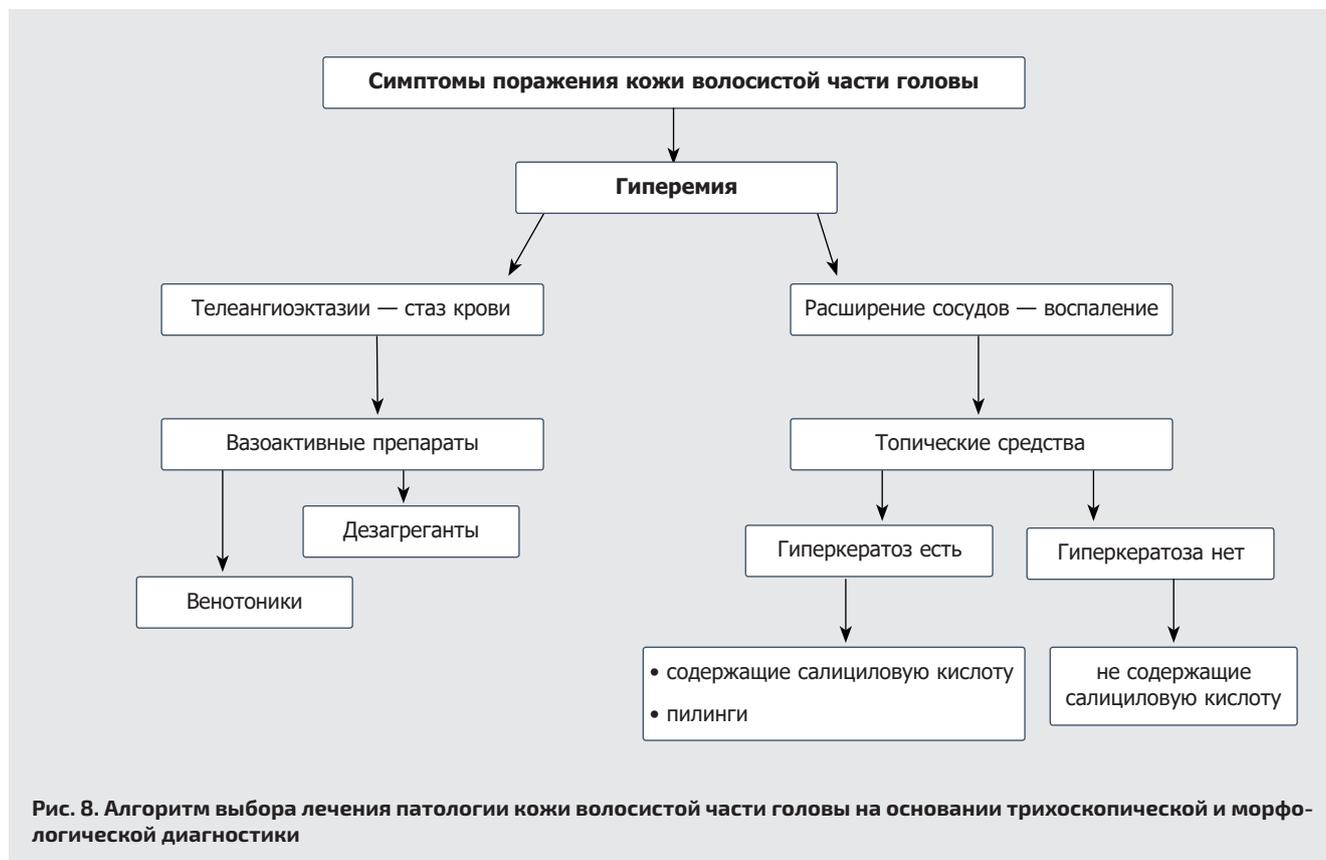
При частых и длительных обострениях себорейного дерматита волосистой части головы также возможна атрофия кожи. В период ремиссии на фоне легкой гиперемии кожа волосистой части головы в области поражения выглядела белесоватой, истонченной, складчатой (рис. 7).

Трихоскопическая и морфологическая диагностика помогают выявить симптомы, не всегда определяемые невооруженным глазом, позволяющие оценить ход патологических процессов, что необходимо учитывать для лечения и профилактики хронической патологии, локализующейся на коже волосистой части головы. В связи с этим необходима систематизация симптомов, позволяющая связать результаты клинической картины, трихоскопической и морфологической диагностики для выбора как системной, так и топической терапии в виде алгоритма (рис. 8).

Так, при наличии стаза крови в коже волосистой части головы, что проявляется телеангиоэктазиями, сопровождающимися атрофией кожи, следует назначать вазоактивные препараты: дезагреганты и венотоники. В случае гиперемии с гиперкератозом выбором топических средств являются топические стероиды, содержащие салициловую кислоту, а также в ряде случаев — пилинги для кожи волосистой части головы. При отсутствии гиперкератоза показаны топические средства, не содержащие кератолитики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для повышения эффективности лечения патоло-



гии кожи волосистой части головы необходим патогенетический подход, основанный на данных трихоскопической и морфологической диагностики. Дезагреганты и венотоники показаны при наличии стаза крови в коже волосистой части головы, что проявляется телеангиоэктазиями; топические стероиды, содержащие салициловую кислоту, — при гиперемии с гиперкератозом; топические средства, не содержащие кератолитики, — при гиперемии и отсутствии гиперкератоза.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Потехаев Н.Н., Терещенко Г.П., Гаджигороева А.Г. Современные представления об этиологии и патогенезе очаговой алопеции. *Клиническая дерматология и венерология* 2009; 4: 4–8. Potekaev N.N., Tereshchenko G.P., Gadzhigoroeva A.G. Current concepts of etiology and pathogenesis of focal alopecia. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2009; 7(4): 4–8.
2. Гаджигороева А.Г. *Клиническая трихология*. М: Практическая медицина; 2014; 182 с. Gadzhigoroeva A.G. *Klinicheskaya trikhologiya* [Clinical trichology]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2014; 182 p.

3. Звездина И.В., Задионченко Е.В., Ключникова Д.Е., Айвазова Т.В., Кандалова О.В. Возможности классической трихограммы в дифференциальной диагностике различных видов нерубцовой алопеции. *Consilium Medicum* 2019; 21(12.2): 58–61, <https://doi.org/10.26442/24143537.2019.3.190428>. Zvezdina I.V., Zadiionchenko E.V., Klyuchnikova D.E., Aivazova T.V., Kandalova O.V. Possibilities of classical trichogramma in differential diagnostics of various types of nonscarring alopecia. *Consilium Medicum* 2019; 21(12.2): 58–61, <https://doi.org/10.26442/24143537.2019.3.190428>.

4. Сенчукова С.Р., Кузнецова А.В., Криницина Ю.М. Современные методы мониторинга и дифференциальной диагностики нерубцовых форм алопеций. *Современные проблемы науки и образования* 2017; 1: 6, <https://doi.org/10.17513/spno.25905>. Senchukova S.R., Kuznetsova A.V., Krinitsyna Yu.M. Modern Methods of monitoring and differential diagnosis non-scar forms of alopecia. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2017; 1: 6, <https://doi.org/10.17513/spno.25905>.

5. Кондрахина И.Н., Мареева А.Н. Неинвазивная диагностика нерубцовых алопеций методом трихоскопии. *Вестник дерматологии и венерологии* 2014; 5: 81–85. Kondrachina I.N., Mareeva A.N. Non-invasive diagnostics of scarring alopecias by the method of trichoscopy. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2014; 5: 81–85.

6. Романова Ю.Ю., Миченко А.В., Львов А.Н. Трихоскопия в дифференциальной диагностике трихотилломании: обзор литературы и собственные наблюдения. *Клиническая дерматология и венерология* 2019; 18(5): 644–653, <https://doi.org/10.17116/>

klinderma201918051644. Romanova Yu.Yu., Michenko A.V., Lvov A.N. Trichoscopy in differential diagnosis of trichotillomania: literature review and own observations. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2019; 18(5): 644–653, <https://doi.org/10.17116/klinderma201918051644>.

7. Балтабаев А.М., Ткачев В.П., Балтабаев М.К. Дифференциально-диагностические критерии гнездной алопеции. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2016; 19(6): 359–364, <https://doi.org/10.18821/1560-9588-2016-19-6-359-364>. Baltabaev A.M., Tkachev V.P., Baltabaev M.K. Differential diagnostic criteria of alopecia areata. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney* 2016; 19(6): 359–364, <https://doi.org/10.18821/1560-9588-2016-19-6-359-364>.

8. Гаджигороева А.Г. Гнездная алопеция VS трихотилломания. Дифференциальная диагностика на основе элементов трихоскопии. *Вопросы современной педиатрии* 2020; 19(6): 509–513, <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2158>. Gadzhigoroeva A.G. Alopecia areata VS trichotillomania. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2020; 19(6): 509–513, <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2158>.

9. Кубанов А.А., Галямова Ю.А. Возможности и перспективы терапии тяжелых форм гнездной алопеции. *Лечащий врач* 2017; 10: 76. Kubanov A.A., Galyamova Yu.A. Possibilities and prospects of therapy of severe forms of nest alopecia. *Lechaschi vrach* 2017; 10: 76.

10. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. Учебное пособие. М: Медицина; 2002; 240 с. Avtandilov G.G. *Osnovy kolichestvennoy patologicheskoy anatomii. Uchebnoe posobie*

[Fundamentals of quantitative pathological anatomy. Study guide]. Moscow: Meditsina; 2002; 240 p.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Н.Л. Шапчиц, ассистент кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России;

С.Л. Кашутин, д.м.н., зав. кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России;

И.Г. Пономаренко, д.м.н., доцент кафедры физиологической и реабилитационной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России;

С.В. Ключарева, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России;

В.А. Пирятинская, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России;

В.И. Николаев, д.м.н., зав. кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России.

Для контактов: Шапчиц Наталья Леонидовна, e-mail: nata.shapchits@rambler.ru

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ, АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

УДК 616-009.11

3.1.24. – неврология

Поступила 04.08.2024

Д. Р. Хасанова^{1, 2}, К. Г. Валеева², Т. В. Данилова¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Казань;

²ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7 им. М. Н. Садыкова», Казань

Цель исследования — изучение приверженности антикоагулянтной терапии как стратегии вторичной профилактики больных с повторным развитием ишемического кардиоэмболического инсульта.

Материалы и методы. Обследованы пациенты с повторным кардиоэмболическим инсультом, госпитализированные в ГКБ № 7 г. Казани, за период 2021–2022 гг., для оценки приверженности к рекомендованной антикоагулянтной терапии и выявления факторов, влияющих на несоблюдение пациентами врачебных рекомендаций.

Результаты. Среди обследованных пациентов не принимали антикоагулянты 43%, принимали с нарушениями 30% и принимали регулярно только 27% больных. Выделены 4 группы факторов низкой комплаентности к антикоагулянтной терапии: факторы, связанные с пациентом; факторы, связанные с терапией; факторы, связанные с врачом, и факторы, связанные с окружением.

Заключение. Данное исследование иллюстрирует важные причины несоблюдения врачебных назначений: возраст пациента, более низкий уровень образования, когнитивный статус, место проживания, факт самостоятельного проживания, псевдоубеждения, страх побочных эффектов, непризнание болезни, боязнь зависимости от терапии, поиск альтернативного лечения, чужой неудачный опыт, отсутствие терпения в достижении успеха, недоверие врачу, ненаблюдение у амбулаторного врача, неосведомленность о наличии перенесенного нарушения мозгового кровообращения.

Ключевые слова: кардиоэмболический инсульт; антикоагулянтная терапия; приверженность к лечению.

ADHERENCE TO ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS WHO HAVE SUFFERED CARDIOEMBOLIC ISCHEMIC STROKE.

D.R. Khasanova^{1,2}, K.G. Valeeva², T.V. Danilova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan;

²Clinical Hospital No. 7 named after M. N. Sadykov, Kazan

Aim of the Study. To examine adherence to anticoagulant therapy as a strategy for secondary prevention in patients with recurrent ischemic cardioembolic stroke.

Materials and Methods. Patients with recurrent cardioembolic stroke hospitalized to City Clinical Hospital No. 7 in Kazan during the 2021–2022 period were surveyed to assess adherence to recommended anticoagulant therapy and to identify factors influencing non-compliance with medical recommendations.

Results. Among the patients surveyed, 43% did not take anticoagulants, 30% took them irregularly, and only 27% adhered to the therapy regularly. Four groups of factors leading to low adherence to anticoagulant therapy were identified: factors related to the patient, therapy-related factors, factors related to the physician, and environmental factors.

Conclusion. This study highlights significant reasons for non-adherence to medical prescriptions: the patient's age, lower educational level, cognitive status, place of residence, living alone, pseudobeliefs, fear of side effects, failure to recognize the disease, fear of therapy dependence, seeking alternative treatments, negative experiences of others, lack of patience in achieving success, lack of trust in the doctor, lack of follow-up with an outpatient doctor, and ignorance of having had a cerebrovascular accident.

Key words: cardioembolic stroke, anticoagulant therapy, adherence to treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемический инсульт — одна из главных причин заболеваемости и смертности в мире [1–6]. Важной задачей с целью предотвращения развития повторного инсульта и транзиторных ишемических атак является адекватный выбор стратегий вторичной профилактики в соответствии с современными результатами исследований. Выбор медикаментозной вторичной профилактики регламентирован клиническими рекомендациями [7].

Одним из наиболее частых патогенетических подтипов остается кардиоэмболический инсульт (КЭИ), ведущим фактором риска развития которого является фибрилляция предсердий (ФП) [8–11]. В отношении медикаментозных возможностей вторичной профилактики КЭИ наибольшая доказательная база имеется у антикоагулянтной терапии [7, 12, 13].

В настоящий момент приверженность пациентов к антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии выходит на первый план. У пациентов, перенесших КЭИ, эффективность профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП зависит не только от фак-

та назначения антикоагулянтов, но и от приверженности к их длительному применению [14].

Цель исследования — изучить приверженность к антикоагулянтной терапии как стратегии вторичной профилактики больных с повторным развитием ишемического кардиоэмболического инсульта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 1971 больной с ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой (ТИА), развившимися как впервые, так и повторно. Пациенты находились на стационарном лечении в неврологическом отделении для больных с ОНМК Городской клинической больницы № 7 г. Казани в период 2021–2022 гг.

Диагноз острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) был верифицирован на основании клинической картины и данных нейровизуализации (рентгеновская компьютерная томография и магнитно-резонансная томография головного мозга). Патогенетический вариант ишемического инсульта определяли в соответствии с международными критериями TOAST (Trial of Org 10172 in

Acute Stroke Treatment). Тяжесть инсульта оценивали по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIHSS) на момент госпитализации, после первых суток и при выписке. Пациентов исследовали на наличие депрессии и тревоги с помощью шкалы госпитальной тревоги и депрессии HADS, а также оценивали их когнитивный статус по шкале MoCA. Обязательный пункт в данном исследовании — опрос о приеме антикоагулянтов пациентами с ФП, которые перенесли ОНМК. При отсутствии приема препаратов выяснялась причина.

У пациентов с повторным КЭИ для оценки приверженности к рекомендованной антикоагулянтной терапии и выявления факторов, влияющих на несоблюдение врачебных рекомендаций, применялся оригинальный опросник — «Шкала приверженности Национального общества доказательной фармако-терапии (НОДФ)» [15]:

1. Рекомендовал ли вам лечащий врач прием одного из следующих оральных антикоагулянтов (ОАК): Варфарин, Ксарелто, Эликвис, Прадакса?

1) да (укажите, какой из перечисленных)

2) нет (перейдите к вопросу 4).

2. Принимаете ли вы назначенный лекарственный препарат (ОАК) согласно рекомендациям вашего лечащего врача?

1) да, принимаю строго согласно рекомендациям врача;

2) иногда забываю принять препарат;

3) принимаю лекарство нерегулярно, самостоятельно делаю перерывы в приеме лекарства или меняю дозу, время, кратность приема препарата;

4) прекратил прием препарата;

5) не начинал прием препарата.

3. Если вы не стали принимать или прекратили прием назначенного препарата, укажите ведущую причину этого:

1) опасаясь побочных эффектов, вреда здоровью при длительном приеме лекарств;

2) возникли побочные эффекты препарата;

3) отсутствует ощутимый эффект (улучшение) от лечения;

4) принимаю очень много разных лекарственных препаратов;

5) у меня очень сложная схема приема лекарств (много раз в день, много таблеток);

6) высокая цена препарата;

7) сомневаюсь в правильности назначенного мне лечения;

8) не хочу принимать лекарства постоянно длительно;

9) другое (укажите) _____

4. Собираетесь ли вы принимать препарат из группы новых оральных антикоагулянтов (Ксарелто, Эликвис или Прадакса), рекомендованный вам врачом на данном визите?

1) да;

2) скорее да, чем нет;

3) скорее нет, чем да;

4) нет.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 (Dell Inc., США). Поскольку распределение количественных признаков отличалось от нормального (в соответствии с критерием Шапиро–Уилка), данные представлены в виде медианы и 25% и 75% квартилей (Me (Q25; Q75)). Статистическую значимость различий оценивали с использованием критерия Краскелла–Уоллиса (для порядковых величин) и критерия χ^2 наблюдаемых и ожидаемых частот (для номинальных величин). Различия принимались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование был включен 531 пациент с кардиоэмболическим подтипом инсульта (202 мужчины, со средним весом 79 кг, и 329 женщин, средний вес 74 кг, средний возраст больных — 75 лет). У 222 пациентов (41%) острое нарушение мозгового кровообращения развилось в бассейне левой средней мозговой артерии, у 170 (33%) — в бассейне правой средней мозговой артерии, система задней циркуляции пострадала у 139 (26%). Впервые за помощью с признаками ОНМК обратились 223 пациента с КЭИ (42%), а у 308 (58%) заболевание развилось повторно.

Приверженность к лечению наблюдалась только у 83 больных (27%). Согласно клиническим рекомендациям по ведению ишемического инсульта, в качестве вторичной профилактики пациентам с кардиоэмболическим инсультом назначали ривороксабан, апиксабан, дабигатрана этексилат и варфарин в рекомендуемых дозировках. 24 пациента (4,5%) имели клапанную форму ФП, из них у 18 (75%) нарушение мозгового кровообращения было повторным. Все пациенты данной группы принимали варфарин, но 9 человек (37,5%) не контролировали уровень МНО амбулаторно.

При сравнительном анализе пациентов, перенесших повторный КЭИ, с разной приверженностью к антикоагулянтной терапии, были получены следующие результаты. В группе пациентов, не принимавших препарат, средний возраст оказался выше по сравнению с группами пациентов, принимавших антикоагулянты с нарушениями режима и принимавших строго по назначению врача (рис. 1). Можно предположить, что на приверженность к терапии влияет возрастной фактор, при этом у пациентов более старшей возрастной группы могут быть значимыми степень когнитивных нарушений, тип поведения, степень целеустремленности, высокая вероятность самостоятельной отмены препаратов или

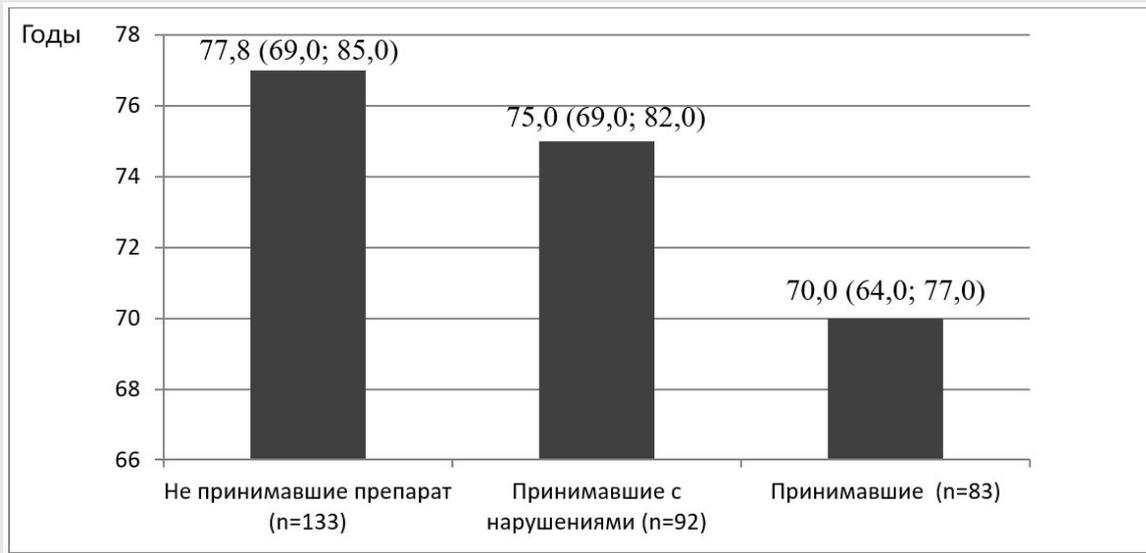


Рис. 1. Сравнение среднего возраста в группах пациентов с повторным кардиоэмболическим инсультом с разной комплаентностью: статистическая значимость различий в группах по критерию Краскелла–Уоллиса: $H=28,09$, $p<0,001$

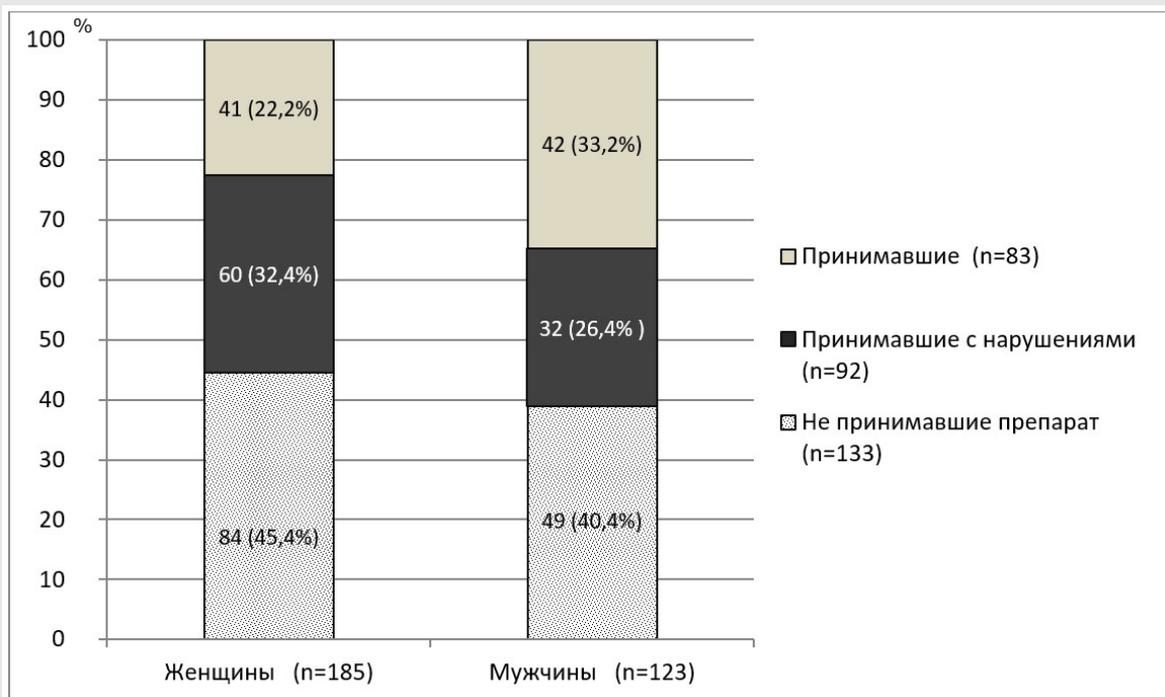


Рис. 2. Сравнение комплаентности у мужчин и женщин с повторным кардиоэмболическим инсультом: статистическая значимость различий между группами мужчин и женщин по критерию χ^2 наблюдаемых и ожидаемых частот: $\chi^2=9,1$, $p=0,011$

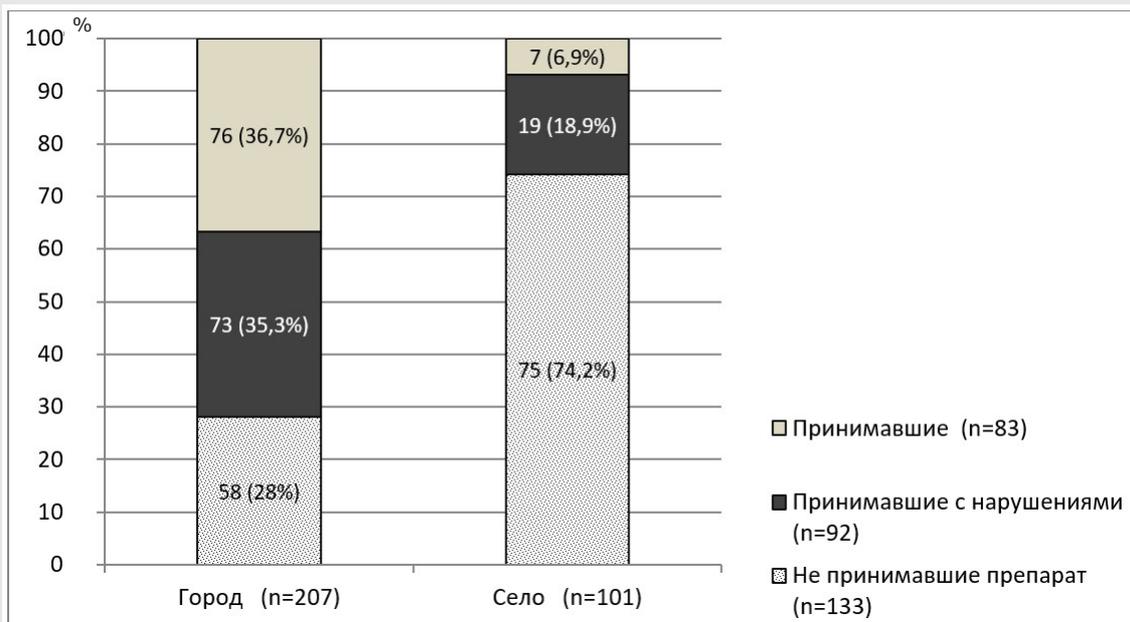


Рис. 3. Сравнение комплаентности у пациентов с повторным кардиоэмболическим инсультом, проживающих в городе и сельской местности; статистическая значимость различий между группами: $\chi^2=127,7$, $p<0,000$ — различия статистически значимые



Рис. 4. Сравнение комплаентности у пациентов с повторным кардиоэмболическим инсультом, проживающих самостоятельно и с родственниками; статистическая значимость различий между группами: $\chi^2=72,6$, $p<0,001$ — различия статистически значимые

существенного изменения режима терапии с последующим снижением эффективности лечения, вплоть до полного исчезновения его результатов.

Выявлено, что процент женщин, не принимавших препарат и принимавших его с нарушениями, был больше, чем мужчин (рис. 2). Таким образом, женский пол ассоциирован с худшей приверженностью к терапии.

Среди городских жителей значительно больше пациентов принимали препараты регулярно или с нарушениями, чем не принимали вовсе (рис. 3). Пациенты, проживающие в сельской местности, чаще, чем горожане, не принимали назначенную антикоагулянтную терапию и реже — принимали с нарушениями или регулярно (см. рис. 3).

Пациенты, проживавшие одни, значительно чаще не принимали назначенные препараты или принимали их с нарушениями (рис. 4). Отсутствие членов семьи, находящихся рядом, повышало риск отказа от лечения. Приверженность к терапии минимальна у пожилых, проживающих в одиночестве (15,3%). И наоборот, пациенты, получающие эмоциональную и социальную поддержку со стороны семьи, друзей и медицинских работников, более привержены терапии, хотя и тех, кто нарушал прием антикоагулянтов или не принимал препараты вовсе, тоже немало (см. рис. 4).

Выявлена тенденция к наличию более низких баллов по шкале MoCA у пациентов с низкой комплаентностью относительно пациентов, регулярно принимавших антикоагулянтную терапию (табл. 1), но без достоверных отличий. По шкале HADS (тревога и депрессия) во всех группах показатели тревожности и депрессии оставались в пределах нормы (см. табл. 1), и статистически значимых различий между группами не обнаружено.

С помощью модели логистической регрессии был проведен многомерный анализ факторов приверженности антикоагулянтной терапии, в рамках кото-

рого оценивали вклад каждого фактора в приверженность при прочих равных условиях. Целевая переменная для обучения модели принимала значение 1 в случае приема препаратов без нарушений и 0 — для случаев отказа от приема или приема с нарушениями. В качестве предикторов рассматривали такие признаки, как возраст и пол пациента, время развития повторного инсульта, уровень образования, факт одиночного проживания и проживания в городе/селе, оценка риска кровотечений при ФП (по шкале HAS-BLED), оценка риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП (по шкале CHA2Ds-VASc), оценка тревоги и депрессии (по шкале HADS), а также оценка когнитивного статуса (по шкале MoCA). Отбор предикторов в модель проводили методом пошагового исключения. Характеристики итоговой (наилучшей) модели представлены в таблице 3.

Предсказываемые значения для зависимой переменной p находились в пределах ≥ 0 и ≤ 1 при любых значениях независимых переменных. При $p > 0,5$ считали, что существует высокая вероятность приема пациентом лекарств без нарушений.

Построенная модель обладала высокой прогностической ценностью: все предикторы оказались статистически значимыми для прогноза ($p \leq 0,05$), модель описывала 71,7% экспериментальных значений (R^2 Нэйджелкерка=0,717), точность предсказания по полученной формуле составила 80,1%.

Из таблицы 3 следует, что наиболее значимым фактором, повышающим шансы приверженности антикоагулянтной терапии, является «Уровень образования»: при увеличении уровня на одну градацию шансы на комплаентность возрастают в 3,27 раза. Более высокая приверженность также характерна для пациентов, у которых повторный инсульт развился на более поздних сроках (при увеличении значения переменной на единицу шансы повышаются в 1,93 раза). В то же время проживание без род-

Таблица 1

Результаты нейропсихологического тестирования пациентов с повторным кардиоэмболическим инсультом с разной комплаентностью (средние значения по шкалам)

Группа пациентов	Шкала MoCA	HADS тревога	HADS депрессия
Не принимавших препарат (n=133)	20,4 (20,0; 25,0)	5,5 (4,0; 7,0)	5,6 (4,0; 7,0)
Принимавших с нарушениями (n=92)	21,7 (22,0; 25,0)	4,8 (3,0; 7,0)	5,3 (4,0; 7,0)
Принимавших строго по назначению врача (n=83)	23,4 (23,0; 26,0)	6,0 (4,0; 7,0)	5,8 (4,0; 7,0)
Значимость различий групп по критерию Краскелла-Уоллиса	H=0 p=1	H=0 p=1	H=0 p=1

Таблица 2

Причины отсутствия приверженности к антикоагулянтной терапии у пациентов с повторным кардиоэмболическим инсультом (n=225)

Причина	Количество (доля) пациентов	Средний возраст	Муж.	Жен.	Шкала MoCA (среднее)	Проживание в сельской местности	Число пациентов, проживающих совместно с родственниками
1. Непосещение поликлиники после перенесенного ОНМК	62 (27,5%)	77,96	22	40	20,75	49	1
2. Неосведомленность о перенесенном ранее ОНМК	41 (18,2%)	79	14	27	20,23	13	6
3. Непостоянный прием препарата	28 (12,4%)	78,5	6	22	21,3	5	10
4. Самостоятельная отмена препарата	25 (11%)	71,52	10	15	23,41	8	5
5. Прием АК в неоправданно низкой дозе	24 (10,6%)	75,76	3	21	20,57	2	1
6. Страх побочных эффектов	20 (8,8%)	76,83	10	10	25,3	12	5
7. Прекращение приема препарата в связи с несвоевременным его получением в аптеке	11 (4,8%)	75,81	6	5	21,8	2	1
8. Врач не информировал о необходимости приема препарат	5 (2,2%)	73,6	3	2	22	4	1
9. Переход с терапии АК на прием аспирина без назначений врача	4 (1,7%)	82,75	1	3	22,5	2	0
10. Злоупотребление алкоголем	3 (1,3%)	70,6	1	2	19,6	1	1
11. Отрицание приема любых препаратов	1 (0,4%)	73	1	0	не проведено	1	1
12. Финансовые затруднения	1 (0,4%)	81	0	1	не проведено	1	0

Таблица 3

Результаты логистического регрессионного анализа факторов приверженности пациентов лекарственной терапии

Предиктор	ОШ	Среднеквадратичная ошибка	p
Время развития повторного инсульта	1,93	0,140	<0,001
Уровень образования	3,27	0,240	<0,001
Одиночное проживание	0,22	0,546	0,006
Константа	0,06	0,332	<0,001

*ОШ — отношение шансов.

ственников снижает шансы на комплаентность (см. табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

За последние годы проведено несколько исследований, посвященных изучению приверженности как первичной, так и вторичной профилактики пациентов с ФП. Во всех исследованиях наблюдается общая тенденция снижения приверженности к терапии у определенных групп пациентов. Например, нами выявлена более низкая приверженность к антикоагулянтной терапии у женщин, что отмечалось и другими исследователями, в первую очередь при приеме варфарина, что нашло свое отражение в шкале SAME-TT2R2 [16, 17].

В 2023 г. группой ученых из Швейцарии было проведено исследование *Maestro* [6], где оценивали в течение 6 мес приверженность амбулаторных пациентов с перенесенным ишемическим инсультом и ФП к лечению рекомендованными тремя группами препаратов (антигипертензивных, статинов, прямых оральных антикоагулянтов). В результате было обнаружено, что уровень приверженности к вторичной профилактике среди пациентов с ФП составляет 91,5%, что намного выше, чем в нашем наблюдении (27%). Многофакторный анализ показал, что возраст, плановые осмотры, понимание важности приема лекарств, опасения по поводу безопасности препаратов и прием лекарств для лечения респираторных или сердечно-сосудистых заболеваний в значительной степени усиливали приверженность к лечению. Приверженность колебалась от 15 до 98% в зависимости от этих факторов и была самой низкой среди молодых женщин. Мы выявили противоположные результаты: низкая приверженность к терапии была у пожилых женщин, по сравнению с мужчинами. В результате проведенного в Швейцарии исследования авторами был сделан вывод о том, что факторы, связанные с пониманием важности назначенных пациентам лекарств, оказали положительное влияние на приверженность к лечению, в то время как опасения по поводу безопасности препаратов негативно влияли на комплаентность. Анализ полученных нами данных также демонстрирует отрицательное влияние недооценки пациентами эффективности назначенной врачом терапии.

Среди обследованных нами пациентов низкую приверженность к терапии демонстрировали представители более старших возрастных групп. В то же время есть исследования с противоположными результатами. Например, в Японии проводился анализ реестра ANAFIE, представляющий собой многоцентровое проспективное наблюдательное исследование, включающий минимум двухлетнее наблюдение за каждым пациентом, с целью выявления комплаентности японских пациентов в возрасте 75 лет и стар-

ше (32490 пациентов) с неклапанной ФП [18]. В общей сложности 92,1% пожилых пациентов регулярно принимали назначенную антикоагулянтную терапию, что на 67% больше, чем в нашем наблюдении.

В 2020 г. российскими врачами в исследовании «АНТЕЙ» (оценка приверженности к терапии новыми оральными антикоагулянтами у пациентов с неклапанной ФП в рамках амбулаторного регистра) оценивалась приверженность к терапии прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) и варфарином, а также факторы, влияющие на приверженность у больных с неклапанной ФП на разных этапах лечения этими препаратами [15]. Данное исследование включало 201 пациента (58,7% мужчин) с неклапанной ФП из амбулаторного регистра «ПРОФИЛЬ» (регистр специализированного кардиологического подразделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины»). Через 6 мес наблюдения 77,5% пациентов были полностью приверженными к ПОАК, 2,5% — частично привержены, 3,5% — частично не привержены, 16,5% — полностью не привержены. Через год 80,2% пациентов были полностью привержены к терапии ОАК, 3,0% — частично привержены, 14,2% — были частично не привержены, а 7,6% пациентов — полностью не привержены. Полученные в нашем исследовании данные демонстрируют значительно более низкую приверженность антикоагулянтной терапии по сравнению с вышеприведенными исследованиями. Среди обследованных нами пациентов не принимали антикоагулянты 43% пациентов, принимали с нарушениями 30% и принимали регулярно только 27% больных.

Такое отличие результатов нашего исследования от вышеописанных объясняется различием в дизайне исследований, разным спектром включенных в анализ пациентов. Мы акцентировали внимание на пациентах с повторным ишемическим инсультом, в то время как в вышеописанных регистрах анализировали данные всех пациентов с фибрилляцией предсердий, в том числе без острых церебральных сосудистых событий. Низкая приверженность профилактическому применению антикоагулянтов среди пациентов с развитием повторного инсульта является фактором риска рецидива ОНМК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая полученные в результате исследования данные, у пациентов с повторным кардиоэмболическим инсультом можно выделить 4 группы факторов низкой комплаентности к антикоагулянтной терапии: факторы, связанные с пациентом; факторы, связанные с терапией; факторы, связанные с врачом, и факторы, связанные с окружением. Наиболее важными причинами несоблюдения врачебных назначений пациентами, госпитализированными в невроло-

гическое отделение для больных с ОНМК Городской клинической больницы № 7 (г. Казань) в период 2021–2022 гг., являются возраст пациента, более низкий уровень образования, когнитивный статус, место проживания, факт самостоятельного проживания, псевдоубеждения, страх побочных эффектов, непризнание болезни, боязни зависимости, поиск альтернативного лечения, чужой неудачный опыт, отсутствие терпения в достижении успеха, недоверие врачу, ненаблюдение у амбулаторного врача, неосведомленность о наличии перенесенного нарушения мозгового кровообращения.

Следовательно, больные, перенесшие инсульт, нуждаются в повышенном внимании и постоянной поддержке как со стороны медицинских работников, так и семьи. Выявление явных причин и факторов низкой приверженности длительному лечению позволит повысить эффективность лекарственной терапии, уменьшить частоту повторных острых нарушений мозгового кровообращения и ускорить восстановление пациента после инсульта. Полученные результаты актуальны для работы системы контроля приверженности к вторичной профилактике в регионах, в частности в Республике Татарстан.

Особого внимания при диспансерном наблюдении требуют пациенты группы риска: старших возрастных групп, особенно со снижением когнитивных функций, женщины, жители сельской местности, а также пациенты, проживающие одни.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Saini V., Guada L., Yavagal D.R. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions. *Neurology* 2021; 97(20 Suppl 2): S6–S16, <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012781>.
2. Cantú-Brito C., García-Grimshaw M. A potential forecast for ischemic stroke burden in 2030. Are we there yet? *Neurology* 2023; 101(2): 55–56, <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207517>.
3. McKay J., Mensah G.A., Mendis S., Greenlund K.; World Health Organization. *The atlas of heart disease and stroke*. Geneva; 2004. URL: <https://iris.who.int/handle/10665/43007>.
4. Writing Group Members; Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., Das S.R., de Ferranti S., Després J.P., Fullerton H.J., Howard V.J., Huffman M.D., Isasi C.R., Jiménez M.C., Judd S.E., Kissela B.M., Lichtman J.H., Lisabeth L.D., Liu S., Mackey R.H., Magid D.J., McGuire D.K., Mohler E.R. 3rd, Moy C.S., Muntner P., Mussolino M.E., Nasir K., Neumar R.W., Nichol G., Palaniappan L., Pandey D.K., Reeves M.J., Rodriguez C.J., Rosamond W., Sorlie P.D., Stein J., Towfighi A., Turan T.N., Virani S.S., Woo D., Yeh R.W., Turner M.B.; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133(4): e38–e360, <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000350>.

5. Kleindorfer D.O., Towfighi A., Chaturvedi S., Cockcroft K.M., Gutierrez J., Lombardi-Hill D., Kamel H., Kernan W.N., Kittner S.J., Leira E.C., Lennon O., Meschia J.F., Nguyen T.N., Pollak P.M., Santangeli P., Sharrief A.Z., Smith S.C. Jr., Turan T.N., Williams L.S. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021; 52(7): e364–e467, <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>.

6. Dietrich F., Polymeris A.A., Albert V., Engelter S.T., Hersberger K.E., Schaedelin S., Lyrer P.A., Arnet I. Intake reminders are effective in enhancing adherence direct oral anticoagulants in stroke patients a randomized cross-over trial (MAAESTRO study). *J Neurol* 2024; 271(2): 841–851, <https://doi.org/10.1007/s00415-023-12035-z>.

7. *Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации*. М.; 2020. *Ishemicheskii insul't i tranzitornaya ishemicheskaya ataka u vzroslykh. Klinicheskiye rekomendatsii* [Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Clinical recommendations]. Moscow; 2020.

8. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P., Chamberlain A.M., Chang A.R., Cheng S., Das S.R., Delling F.N., Djousse L., Elkind M.S.V., Ferguson J.F., Fornage M., Jordan L.C., Khan S.S., Kissela B.M., Knutson K.L., Kwan T.W., Lackland D.T., Lewis T.T., Lichtman J.H., Longenecker C.T., Loop M.S., Lutsey P.L., Martin S.S., Matsushita K., Moran A.E., Mussolino M.E., O'Flaherty M., Pandey A., Perak A.M., Rosamond W.D., Roth G.A., Sampson U.K.A., Satou G.M., Schroeder E.B., Shah S.H., Spartano N.L., Stokes A., Tirschwell D.L., Tsao C.W., Turakhia M.P., VanWagner L.B., Wilkins J.T., Wong S.S., Virani S.S.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139(10): e56–e528, <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000659>.

9. Staerk L., Sherer J.A., Ko D., Benjamin E.J., Helm R.H. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res* 2017; 120(9): 1501–1517, <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.309732>.

10. Hart R.G., Diener H.C., Coutts S.B., Easton J.D., Granger C.B., O'Donnell M.J., Sacco R.L., Connolly S.J.; Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014; 13(4): 429–438, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70310-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70310-7).

11. Yiin G.S.C., Li L., Bejot Y., Rothwell P.M. Time trends in atrial fibrillation-associated stroke and premonitory anticoagulation: population-based study and systematic review. *Stroke* 2019; 50(1): 21–27, <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022249>.

12. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J., Albers G.W., Bush R.L., Fagan S.C., Halperin J.L., Johnston S.C., Katzan I., Kernan W.N., Mitchell P.H., Oviagele B., Palesch Y.Y., Sacco R.L., Schwamm L.H., Wassertheil-Smoller S., Turan T.N., Wentworth D.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke* 2011; 42(1): 227–276, <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3181f7d043>.

13. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Современные возможности вторичной профилактики кардиоэмболического инсульта. *Нервные болезни* 2013; 4: 20–25. Fonyakin A.V., Geraskina L.A. Modern possibilities for secondary prevention of cardioembolic stroke. *Nervnye bolezni* 2013; 4: 20–25.

14. Петров В.И., Герасименко А.С., Шаталова О.В., Горбатенко В.С. Приверженность к антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Лекарственный вестник* 2020; 14(3): 11–15. Petrov V.I., Gerasimenko A.S., Shatalova O.V., Gorbatenko V.S. Adherence to anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Lekarstvennyy vestnik* 2020; 14(3): 11–15.

15. Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Толпыгина С.Н., Воронина В.П., Дмитриева Н.А., Лерман О.В., Комкова Н.А., Загребельный А.В., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Основные факторы приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов и ее динамика у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра: результаты исследования ANTEY. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2020; 19(5): 211–219, <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2680>. Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Tolpygina S.N., Voronina V.P., Dmitrieva N.A., Lerman O.V., Komkova N.A., Zagrebelyny A.V., Martsevich S.Yu., Drapkina O.M. Main factors of adherence to new oral anticoagulants and its dynamics in outpatients with nonvalvular atrial fibrillation: results of the ANTEY study. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2020; 19(5): 211–219, <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2680>.

16. Apostolakis S., Sullivan R.M., Olshansky B., Lip G.Y.H. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with

atrial fibrillation on warfarin: the SAMe-TT2R2 score. *Chest* 2013; 144(5): 1555–1563, <https://doi.org/10.1378/chest.13-0054>.

17. Zulkifly H., Lip G.Y.H., Lane D.A. Use of the SAMe-TT2R2 score to predict anticoagulation control in atrial fibrillation and venous thromboembolism patients receiving vitamin K antagonists: a review. *Heart Rhythm* 2018; 15(4): 615–623, <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.11.026>.

18. Yuzawa H., Inoue H., Yamashita T., Akao M., Atarashi H., Koretsune Y., Okumura K., Shimizu W., Tsutsui H., Toyoda K., Hirayama A., Yasaka M., Yamaguchi T., Teramukai S., Kimura T., Kaburagi J., Takita A., Ikeda T. Rhythm versus rate control strategies regarding anticoagulant use in elderly non-valvular atrial fibrillation patients: subanalysis of the ANAFIE (All Nippon AF In the Elderly) registry. *J Cardiol* 2020; 76(1): 87–93, <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2020.01.010>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Д.Р. Хасанова, д.м.н., профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России;

К.Г. Валеева, врач-невролог ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7 им. М.Н. Садыкова»;

Т.В. Данилова, д.м.н., доцент кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Валеева Кадрия Гусмановна,
e-mail: valeevakadria@yandex.ru



ВЛИЯНИЕ НЕГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА БИОМАРКЕРЫ МЕНСТРУАЛЬНОЙ КРОВИ, УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ И ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У ИНФЕРТИЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОК С «ТОНКИМ ЭНДОМЕТРИЕМ»

УДК 618.145-073:616-005.265-085

3.1.4 — акушерство и гинекология

Поступила 05.08.2024

Т. М. Мотовилова¹, В. Ю. Симакова², М. Г. Пронина², И. В. Мартыанцева², И. А. Круглова³, В. Ф. Лазукин¹, Д. А. Казаринова¹, К. В. Казакова¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород;

²ООО «Клиника современных технологий "Садко"», Нижний Новгород;

³ГБУЗ НО «Городская больница № 35 Советского района» г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород

Цель исследования — изучение особенностей лечебного влияния сочетания препаратов с антимикробными пептидами, цитокинами и натуральным антикоагулянтом на биомаркеры менструальной крови, ультразвуковые и иммуноцитохимические параметры, а также оценка перспективы наступления беременности у пациенток с эндометриальным бесплодием на фоне «тонкого эндометрия» в анамнезе.

Материалы и методы. В исследование было включено 60 женщин от 26 до 44 лет, которые ранее без успеха получали лечение гормональными и метаболическими средствами. Анализировалось влияние сочетанной терапии двумя препаратами, содержащими антимикробные пептиды и цитокины, а также натуральный антикоагулянт. Измерялись уровни биомаркеров в менструальной крови, толщина эндометрия, индекс резистентности базальных и спиральных артерий, оценивались маркеры пролиферативной активности, апоптоза, рецепторы эстрогена и прогестерона в эндометрии. Проведен сравнительный анализ факта наступления беременности с ретроспективной группой, получавшей традиционную циклическую гормональную терапию.

Результаты. У пациенток основной группы отметили прирост толщины эндометрия и улучшение кровотока, получили свидетельства актуализации воспалительной реакции в гипопластичном эндометрии, нивелирования эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса, увеличения экспрессии эстрогеновых рецепторов, активизации процессов пролиферации. В течение 12 мес после сочетанной терапии антимикробными пептидами, цитокинами и натуральным антикоагулянтом беременность наступила в 44,4±7,4% случаев, тогда как в группе сравнения — в 38±5,9%.

Заключение. Очевидно, необходимы дальнейшие исследования с оценкой репродуктивных исходов и фармакоэкономической эффективности предложенной схемы лечения.

Ключевые слова: эндометриальный фактор бесплодия; эндометриопатия; тонкий эндометрий; биомаркеры менструальной крови; ультразвуковая диагностика; иммуноцитохимическое исследование; комплекс антимикробных пептидов и цитокинов; природный антикоагулянт.

THE EFFECT OF NON-HORMONAL THERAPY ON MENSTRUAL BLOOD BIOMARKERS, ULTRASOUND AND IMMUNOCYTOCHEMICAL PARAMETERS IN INFERTILE PATIENTS WITH «THIN ENDOMETRIUM»

T. M. Motovilova¹, V. Yu. Simakova², M. G. Pronina², I. V. Mart'yanceva², I. A. Kruglova³, V. F. Lazukin¹, D. A. Kazarinova¹, K. V. Kazakova¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²Clinic of Modern Technologies «Sadko», Nizhny Novgorod;

³City Hospital № 35 of the Sovetsky District of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod

Objective. The aim of the study was to investigate the therapeutic effects of a combination of antimicrobial peptides, cytokines, and a natural anticoagulant on biomarkers of menstrual blood, ultrasound, and immunocytochemical parameters, as well as to evaluate the potential for pregnancy in patients with endometrial infertility and a history of so-called "thin endometrium".

Materials and Methods. The study included 60 women aged 26 to 44 years who had previously undergone unsuccessful treatment with hormonal and metabolic agents. The effects of combined therapy with two drugs containing antimicrobial peptides, cytokines, and a natural anticoagulant were analyzed. The biomarker levels in menstrual blood were measured, along with endometrial thickness, resistance indices of basal and spiral arteries, and markers of proliferative activity, apoptosis, and estrogen and progesterone receptors in the endometrium. The comparative analysis of pregnancy outcomes was conducted with a retrospective group receiving traditional cyclic hormone therapy.

Results. In the main group, an increase in endometrial thickness and improvement in blood flow were observed. The evidence of the activation of the inflammatory response in hypoplastic endometrium, normalization of endothelial dysfunction, and reduction of oxidative stress was noted. There was an increase in estrogen receptor expression and activation of proliferative processes. After 12 months of combined therapy with antimicrobial peptides, cytokines, and a natural anticoagulant, pregnancy occurred in 44.4±7.4% of cases, compared to 38±5.9% in the comparison group receiving traditional hormonal therapy.

Conclusion. Further research is needed to evaluate reproductive outcomes and the pharmacoeconomic effectiveness of the proposed treatment regimen.

Keywords: endometrial infertility factor; endometriopathy; thin endometrium; biomarkers of menstrual blood; ultrasound diagnosis; immunocytochemical examination; combination of antimicrobial peptides and cytokines; natural anticoagulant.

ВВЕДЕНИЕ

В общей структуре причин женского бесплодия infertility маточного генеза составляет около 50%. К этой форме относят и бесплодие, обусловленное нарушением имплантации [1], успех которой, как при естественном зачатии, так и в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), зависит от качества эмбриона и восприимчивости эндометрия [2, 3]. Рассматривая проблему преодоления ненаступления желанной беременности по причине неудачной имплантации, современные исследователи широко обсуждают роль «эндометриального» фактора, зачастую обусловленного несостоятельностью ткани слизистой полости мат-

ки [4–10]. Полагают, что в результате волнообразно-прогрессирующего патологического процесса в эндометрии, как правило, запускаемого либо сопровождаемого воспалением, со временем усугубляется тканевой стресс. Он, в свою очередь, проявляется неполноценной регенерацией ткани, выраженными микроциркуляторными расстройствами, ишемией и неадекватной рецепторной чувствительностью [11–14]. Наряду с этим имплантация имеет некоторое сходство с воспалительным процессом, учитывая вовлечение иммунных и ангиогенных механизмов [15–17].

В последние годы детально изучают влияние на процессы трансформации эндометрия и адекватность имплантации различных факторов иммуните-

та, ангиогенеза и гемостаза [18–20]. В частности, было показано, что изменение продукции цитокинов и их дисбаланс способны определять исходы данных событий [15–18, 21].

Если изначально в эндометрии в ответ на воздействие неблагоприятных условий наблюдаются приспособительные реакции с сохранением основных функций, даже в случае недлительно существующего хронического эндометрита (ХЭ), то в последующем наступает дезадаптация, когда клеточные элементы стремятся хотя бы к выживанию и о нормальном функционировании ткани речь уже не идет [11, 14]. Именно тогда развивается и прогрессирует эндометриальная дисфункция [22], которая, в свою очередь, может быть обусловлена синдромом реконструктивно-пластической недостаточности, совокупным итогом чего является гипотрофия слизистой оболочки полости матки. Стойкое же истончение эндометрия в отсутствие классических воспалительных изменений в нем по данным ультразвукового исследования расценивается как эндометриопатия [11, 23]. Продемонстрировано, что у женщин с эндометриальным бесплодием нарушены процессы регуляции апоптоза и рецептивности «тонкого эндометрия» [24]. Как известно, запрограммированная гибель клеток определяет элиминацию аутореактивных элементов, а также модулирует интенсивность и длительность иммунного ответа, степень повреждения тканей [25].

Несмотря на обилие разрозненных данных об особенностях патологического процесса в полости матки, в современной репродуктивной медицине нет ясного понимания патогенеза «тонкого эндометрия», в связи с чем на данный момент нет и единых четких алгоритмов диагностики и лечения, а также общепринятых критериев готовности к беременности [4–6, 9, 22, 23, 26, 27]. Этим обоснован поиск эффективных подходов и методов, которые смогли бы ликвидировать эти пробелы.

В частности, большой интерес представляют собой диагностические возможности неинвазивных и мини-инвазивных способов оценки состояния слизистой полости матки. Один из них — тестирование менструальной крови на биомаркеры, отражающие различные патогенетические звенья патологического процесса в эндометрии [28, 29]. Кроме того, все более широкое признание и распространение получает способ жидкостной цитологии, основанный на технологии приготовления стандартных тонкослойных цитологических препаратов из жидкой клеточной суспензии. Полученные таким образом слайд-препараты в ряде ситуаций также можно использовать для цитохимических, иммуноцитохимических исследований, морфометрии, в том числе при неопухолевой и опухолевой патологии эндометрия [30, 31]. Иммуноцитохимический (ИЦХ) метод исследования эндометрия с детекцией маркеров и экспрессии рецепторов половых стероидов по-

зволяет дифференцировать различные нозологии [32, 33]. Его применение представляется перспективным и целесообразным еще и с учетом того, что при «тонком эндометрии» получение репрезентативного материала для классического гистологического и иммуногистохимического исследования либо затруднено, либо может быть ассоциировано с нежелательной дополнительной травмой для исходно скомпрометированной ткани и с последующими ятрогенными осложнениями. Тогда как даже скудный образец эндометрия, полученный после пайпель-биопсии, пригоден для ИЦХ [33]. В этой связи интересны возможности ИЦХ в распознавании особенностей «тонкого эндометрия».

Очевидно, что достижение оптимальных параметров толщины и структуры эндометрия наряду с обеспечением условий для реализации правильных иммунных реакций и субэндометриального кровотока при помощи патогенетически обоснованной терапии в последующем может стать залогом адекватного функционирования ткани и полноценной имплантации при самостоятельном или искусственном оплодотворении [5, 9, 18, 26, 29, 34].

Цель исследования — изучить особенности лечебного влияния сочетания препаратов с антимикробными пептидами, цитокинами и натуральным антикоагулянтом на биомаркеры менструальной крови, ультразвуковые и иммуноцитохимические параметры, а также оценить перспективы наступления беременности у пациенток с эндометриальным бесплодием на фоне «тонкого эндометрия» в анамнезе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования осуществлялись на научно-клинической базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России в соответствии с клиническим протоколом, одобренным решением локального этического комитета ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, с использованием сертифицированного, зарегистрированного в установленном порядке и поверенного оборудования, которое принимает участие в программе Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (№ 08952 в реестре ФСВОК), международных программах EQAS (BIO-RAD, США), RIQAS (Великобритания) и соответствует международному стандарту качества ISO (15189:2022).

Были обследованы и пролечены пациентки репродуктивного возраста с «тонким эндометрием» и ассоциированным с ним эндометриальным фактором бесплодия.

Критерии включения:

- Женщины в возрасте от 19 до 45 лет включительно.
- Подтвержденный в процессе УЗИ исход гипопла-

стической формы хронического эндометрита в «тонкий эндометрий».

- Отсутствие приема антимикробных и гормональных препаратов в течение 2 мес, предшествующих настоящему исследованию.
- Отсутствие на момент включения в исследование показаний к проведению антибактериальной терапии.
- Наличие подписанного информированного согласия пациентки на участие в клиническом исследовании.
- Желание и способность пациентки выполнять требования протокола на протяжении всего исследования, заинтересованность в беременности.
- Отрицательный тест на беременность перед вступлением в исследование.

Критерии невключения и исключения:

- Гиперчувствительность к действующему и/или любому из веществ препаратов, отягощенный аллергологический анамнез, в том числе известная аллергия к свиному белку.
- Нарушение свертывающей системы крови.
- Сопутствующие аномалии и пороки развития половых органов, гиперпластические процессы эндометрия, синехии полости матки (до гистерорезектоскопии), генитальный эндометриоз, подслизистая миома матки, наличие интерстициальных и субсерозных миоматозных узлов больших размеров, непроходимость маточных труб, опухоли яичников, цервикальная интраэпителиальная неоплазия 2–3-й ст.
- Инфекции, передающиеся половым путем, в настоящий момент.
- Патологические маточные кровотечения любой этиологии или аменорея.
- Злокачественные новообразования, в том числе в анамнезе.
- Сопутствующие аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреозит, антифосфолипидный синдром и др.).
- Заболевания эндокринной системы, в том числе декомпенсированный сахарный диабет, ожирение с ИМТ \geq 35, выраженный гипо- и гипертиреоз.
- Применение исследуемых препаратов в течение 30 дней перед включением в исследование.
- Прием препаратов женских половых гормонов в течение 2 мес перед включением в исследование.
- Необходимость назначения антибактериальной терапии.
- Анамнез наркотической или алкогольной зависимости в течение последних 5 лет.
- Добровольный отказ пациента от участия в исследовании, любое клинически значимое состояние или сопутствующие соматические или психические заболевания или состояния, которые, по мне-

нию исследователя, затрудняют интерпретацию результатов лечения, или приводят к невозможности проведения процедур в рамках настоящего клинического исследования, или представляют опасность для пациента при его участии в исследовании.

С учетом вышеперечисленных критериев в исследование было включено 60 женщин с эндометриальным фактором бесплодия в возрасте от 26 до 44 лет, которые ранее без успеха получали лечение гормональными и метаболическими средствами. В рамках данной работы проводилось комплексное клинко-лабораторное и инструментальное обследование больных, которое включало рутинные и экспериментальные методы.

На первом этапе исследования терапия осуществлялась путем назначения средства, содержащего антимикробные пептиды и цитокины 25 ЕД, по 1 свече вагинально и ректально, чередуя в течение 40 дней, с последующим измерением ультразвуковых и доплерометрических параметров (М-эхо, индекс резистентности в сосудах бассейна маточной артерии).

На втором этапе анализировалось влияние сочетанной терапии двумя препаратами, содержащими антимикробные пептиды, цитокины (в том же режиме) и натуральный антикоагулянт (150 мг перорально по 2 капсулы три раза в день в течение 20 дней).

Среди 60 женщин, вступивших в исследование, 13 получали препарат, содержащий антимикробные пептиды и цитокины, 45 — комбинацию антимикробных пептидов, цитокинов с природным антикоагулянтом, 2 пациентки были по личным причинам.

До начала сочетанной терапии и через 3 менструальных цикла после окончания лечения измерялись уровни биомаркеров в менструальной крови (провоспалительного цитокина интерлейкина-6 (ИЛ-6), растворимого Е-селектина и глутатионпероксидазы-1), толщина эндометрия (М-эхо), определялся индекс резистентности базальных и спиральных артерий по данным доплерометрии, а также оценивались данные гистероскопии, иммуноцитохимического исследования биоптата эндометрия (маркер пролиферативной активности Ki67, маркер апоптоза CD95, рецепторы эстрогена и прогестерона).

Менструальную кровь забирали у пациенток во второй день менструации в объеме 1 мл. В ИФА-лаборатории образец центрифугировался 15 мин при 10000 об/мин в центрифуге для микропробирок MiniSpinPlus. Количественное определение ИЛ-6 в менструальной крови проводилось методом иммуноанализа на автоматическом электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 модуль e601 (Roche Diagnostics, Германия) по принципу «сэндвич». Уровни Е-селектина (sE-selectin) и глутатионпероксидазы-1 (GPx1) измерялись на фотометре микропланшетного формата Multiskan

FC с программным обеспечением Skanit Software (версия Skanit RE 5.0) производства Thermofisher Scientific (США) с использованием специальных тест-систем методом твердофазного иммуноферментного анализа. Референсные значения (нормы), ранее определенные нами в менструальной крови здоровых женщин-добровольцев, составили: ИЛ-6 185–14000 пг/мл, sELAM 4–27 нг/мл, GPx1 4–310 нг/мл.

Ультразвуковое сканирование проводилось с использованием аппаратов экспертного класса Voluson E-10 Oled, Voluson E-8 с мультисекторными трансабдоминальными 3,5 МГц, конвексными объемными RAB 6-D, трансвагинальными 5–9 D МГц RIC-датчиками (в том числе внутривлагалищным датчиком IC5–9 с режимом цветного доплеровского картирования HD-Flow). В числе прочих параметров измерялась толщина эндометрия в сагиттальной плоскости в области дна (М-эхо) и изучались его особенности (эхоморфология, эхогенность, однородность, соответствие структуры фазе цикла). Особое внимание обращалось на толщину слизистой в «окно имплантации», в частности на ее истончение ≤ 7 мм и изменение эхоструктуры (отсутствие трехслойности, гомогенность, «незрелость»). В качестве оптимальной толщины эндометрия принимались значения М-эхо 8,5–12,0 мм [10, 14]. Ультразвуковую доплерометрию кровотока в сосудах бассейна маточных артерий проводили по общепринятой методике на 19–23-й день менструального цикла, оценивали степень и симметрию васкуляризации сосудами различного порядка. Показатели кривой скоростей кровотока измеряли на протяжении двух последовательных сердечных циклов с усреднением полученных данных, анализировали индекс резистентности (ИР). За нормативные данные принимали следующие показатели маточной гемодинамики: ИР спиральных артерий (СА) до 0,49, ИР базальных артерий (БА) до 0,52 (рекомендации НИИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова).

Гистероскопия с целью визуальной оценки состояния полости матки выполнялась на аппарате Olympus Visera Pro. Пайпель-биопсия эндометрия проводилась в предполагаемое «окно имплантации» согласно рекомендациям д.м.н. Г.Х. Толибовой и совт. (рекомендации НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта). Образец эндометрия помещался в транспортную консервирующую среду и доставлялся в лабораторию. Проводилось цитологическое исследование с последующим иммуноцитохимическим окрашиванием. Препараты были подготовлены методом жидкостной цитологии с использованием цитоцентрифуги Hospitex diagnostics (Италия) и окрашены автоматическим способом с использованием автомата «АФОМК-8Г-01» (ЭМКО, Россия) красителями по методу Романовского («Абрис+», Россия). Иммуноцитохимическое (ИЦХ) исследование

было выполнено с антителами к рецепторам стероидных гормонов (эстрогена альфа, прогестерона), эпидермальному фактору роста (EGFR), маркеру пролиферативной активности (Ki67), фактору апоптоза (CD95). При ИЦХ окрашивании были использованы реагенты (антитела и система детекции) фирмы Leica (Германия). Визуализация и изучение препаратов были проведены на микроскопе Zeiss Primo Star (Carl Zeiss, Германия) при увеличении $\times 00$ – $\times 1000$. Цитологическое заключение при исследовании было классифицировано согласно Йокогамской системе интерпретации эндометриальной патологии в цитологических образцах 2019 г. Подсчет результатов ИЦХ окрашивания производился на 500 клеток не менее чем в 5–7 полях зрения с расчетом полученного значения в процентах.

После окончания терапии устанавливался факт наступления беременности у пролеченных пациенток в течение 12 мес. Кроме того, проведен сравнительный анализ с ретроспективной группой ($n=56$), получавшей традиционную циклическую гормональную терапию с пероральным приемом эстрадиола валерата в дозе 4–6 мг с 5-го по 25-й день менструального цикла и дидрогестерона в дозе 20 мг в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла в течение 3 мес, а также курс системной магнитотерапии [29].

Для статистической обработки результатов использовали пакеты прикладных программ IBM SPSS Statistics v26, Microsoft Excel. Проверяли выборки на нормальность методами Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для проверки статистических гипотез использован непараметрический критерий Уилкоксона. Распределения количественных данных, отличные от нормального, описывались с помощью медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3 в формате Me (Q1; Q2). Для обработки частотных (качественных переменных) указывали абсолютные значения и относительные величины (%), статистическую значимость различий определяли при помощи метода Фишера с угловым преобразованием. Расчет частот проводился по формуле: $fg = ng/Ng$, где ng — количество условных значений анализируемого параметра в группе g , а Ng — общее количество пациентов. Данные были представлены в формате $p \pm \sigma\%$, где p — процентная доля, σ — стандартное отклонение. Производилось вычисление средневзвешенных значений частоты (факта) наступления беременности при спонтанном зачатии и в программе BPT по следующей формуле:

$$W = \frac{\sum_{i=1}^n 1w_i X_i}{\sum_{i=1}^n 1w_i}$$

где W — среднее арифметическое взвешенное; n — количество значений, для которых вычисляется среднее; w_i — веса, применяемые к значениям x_i ;

X_i — значения данных, для которых вычисляется среднее. В качестве порогового уровня значимости р принято его значение 0,05, ниже которого различия расценивались как статистически значимые.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст больных, включенных в исследование, составил $36,3 \pm 4,45$ года.

На первом этапе у 13 больных с эндометриальным бесплодием были проанализированы результаты ультразвукового исследования спустя 3 мес по окончании монотерапии препаратом с антимикробными пептидами и цитокинами. Мы не увидели существенного прироста толщины эндометрия и значимого улучшения перфузионных показателей. Таким образом, полученные данные и учет важности микроциркуляторных нарушений в субэндометриальной зоне в патогенезе «тонкого эндометрия» и бесплодия на его фоне стали поводом к тому, чтобы дополнить базовую терапию природным антикоагулянтом, ожидая потенцирования эффекта воздействия на субэндометриальный кровоток.

На втором этапе у 45 пациенток, получавших комбинацию антимикробных пептидов, цитокинов с природным антикоагулянтом, проводилась более полная оценка различных параметров, отражающих состояние эндометрия. Ввиду того, что среди сравниваемых пар выборок категорий «до лечения» и «после лечения» не оказалось параметров, которые одновременно имели бы нормальность в обеих подгруппах, сравнительный анализ на различие параметров проводился по непараметрическому критерию Уилкоксона для связанных выборок.

Цитокиновый дисбаланс в эндометрии как след-

ствии хронического воспалительного процесса обсуждается рядом авторов [29, 35]. Как следует из данных таблицы 1, по прошествии 3 мес после окончания терапии значения ИЛ-6 в менструальной крови достоверно увеличивались по сравнению с показателем до лечения. Это может стать свидетельством активизации и актуализации воспалительной реакции со стороны эндометрия (излечение через обострение), вероятно, под влиянием комплекса цитокинов. Мы выяснили, что у 21 пациентки из 45 ($46,7 \pm 3,5\%$) произошло увеличение показателя ИЛ-6 в 5–10 раз. Не исключено, что умеренное повышение уровня провоспалительного цитокина может быть ассоциировано также с адекватностью процесса имплантации.

Также у больных с эндометриальным бесплодием, получавших сочетание антимикробных пептидов, цитокинов и природного антикоагулянта, отмечено статистически значимое снижение концентрации растворимого Е-селектина в менструальной крови (см. табл. 1), что свидетельствует об уменьшении выраженности эндотелиальной дисфункции. Оказалось, что данная комбинация препаратов нивелирует проявления оксидативного стресса при «тонком эндометрии», очевидно, за счет стимуляции антиоксидативной системы. Это подтверждается существенным повышением содержания фермента глутатионпероксидазы-1 (см. табл. 1).

Показательной стала динамика прироста толщины эндометрия. Так, через 3 мес после терапии мы увидели рост данного параметра (см. табл. 1), причем у $64,4 \pm 4,6\%$ больных зафиксирована оптимальная толщина эндометрия, а у $75,6 \pm 4,1\%$ — нормальная его эхоструктура. Вероятно, описанные по данным УЗИ позитивные изменения повышали шансы на успешную имплантацию, поскольку известно, что

Таблица 1

Динамика ультразвуковых, доплерометрических параметров эндометрия и биомаркеров менструальной крови в результате сочетанной терапии антимикробными пептидами, цитокинами и природным антикоагулянтом

Показатель, Me (Q1; Q2)	До лечения	После лечения	p-value
М-эхо, мм	5,75 (5,00; 6,65)	8,0 (7,4; 10,2)	$1,09 \cdot 10^{-08}$
ИР спиральных артерий, ед.	0,54 (0,52; 0,55)	0,50 (0,43; 0,54)	0,034
ИР базальных артерий, ед.	0,55 (0,55; 0,60)	0,52 (0,50; 0,57)	0,033
ИЛ-6, пг/мл	6310 (3216; 13820)	14500 (7995; 33300)	$3,40 \cdot 10^{-04}$
Е-селектин, нг/мл	5,70 (3,60; 8,06)	4,24 (1,70; 5,95)	$4,22 \cdot 10^{-03}$
Глутатионпероксидаза-1, нг/мл	0,61 (0,44; 1,47)	1,30 (0,49; 3,25)	$1,87 \cdot 10^{-04}$

Примечание: ИР — индекс резистентности.

толщина и морфологическая структура эндометрия являются основными признаками зрелости эндометрия и одновременно критериями прогноза успешного наступления беременности, на которые ориентируются в клинической практике [2, 9, 12, 23, 26].

Одним из наиболее показательных доплерометрических параметров, характеризующих функциональность «тонкого эндометрия», является индекс резистентности в базальных и спиральных артериях [12], в связи с чем мы проанализировали данные показатели у наших больных. Так, индексы резистентности спиральных и базальных артерий статистически значительно снижались спустя 3 мес после курса лечения (см. табл. 1).

В структуре всей выборки больных с «тонким эндометрием» особый интерес для нас представляли пациентки с так называемым «нулевым» кровотоком в сосудах субэндометриальной зоны, когда ИР в спиральных артериях измерить не представлялось возможным, т.е. мельчайшие сосуды изначально не визуализировались, что могло быть обусловлено их микротромбозами. Очевидно, подобные ситуации отражают наиболее глубокие поражения в ткани истонченной слизистой полости матки на фоне вторичных морфофункциональных расстройств. Мы выяснили, каким образом сочетанная терапия влияет на тонкие перфузионные характеристики эндометрия (табл. 2).

Динамика состояния микроциркуляции в субэндометриальной зоне под влиянием сочетанной терапии демонстрирует позитивные изменения перфузионных параметров, очевидно, за счет механизмов прямого действия натурального антикоагулянта.

Реализация всех вышеописанных изменений подтвердилась и на тканевом уровне, что отражают результаты цитологического и ИЦХ исследования образцов эндометрия.

Исходно до лечения 39 из 40 (97,5%) образцов эндометрия были отнесены к категории TYS 1 (цитограмма, негативная по злокачественным новообразованиям (ЗНО) и предшествующим поражениям); категория TYS 3 (гиперплазия эндометрия без атипии) составила 1,02%. При этом эндометрий атрофического типа наблюдался в 5 из 40 случаев (12,5%).

Следует отметить, что четкие признаки хронического эндометрита на цитологическом уровне до начала лечения отмечены лишь у 2 из 40 пациенток (5%). После терапии были продемонстрированы следующие результаты: категория TYS 1 отмечена у 38 из 40 больных (в 95% случаев), а TYS 3 — у 2 (5% случаев). Эндометрий атрофического типа выявлен у 3 больных, что составляет 7,5%. Цитологические признаки, характерные для ХЭ, отмечены в образцах 4 женщин (10% случаев). Таким образом, мы наблюдали снижение частоты цитологических признаков атрофии, при этом признаки, характерные для эндометрита, стали более различимыми, что могло свидетельствовать об актуализации воспалительной реакции под воздействием комплекса цитокинов. Частота визуализации признаков гиперплазии эндометрия без атипии (категория TYS 3) также имела тенденцию к увеличению, однако из-за малого количества образцов говорить о достоверности результатов преждевременно.

Что касается ИЦХ эндометрия, то наблюдались следующие изменения (табл. 3). В процессе терапии антимикробными пептидами, цитокинами и природным антикоагулянтом имело место увеличение экспрессии эстрогеновых рецепторов (см. табл. 3). Что касается восприимчивости ткани эндометрия к прогестерону, то существенного ее изменения не произошло. Согласно литературным источникам последних лет, в генезе реализации нарушений рецептивности эндометрия лежит вялотекущая воспалительная реакция, которая поддерживает прогрессирование фиброзных изменений и снижение чувствительности ткани к половым стероидам [4–6, 22]. По примеру более ранних исследований [33] мы пришли к выводу, что целесообразно оценивать совокупное значение экспрессий в железистом и стромальном компонентах эндометрия, поскольку при ИЦХ могут быть затруднения в четкой их дифференцировке. Тем не менее общая тенденция изменений экспрессии очевидна.

Известным маркером пролиферативного потенциала ткани является Ki67. Его удвоение по полученным нами результатам (см. табл. 3) отражает активизацию процессов клеточного размножения, индуцированно-

Таблица 2

Сравнение частот встречаемости феномена «нулевого кровотока» до и после терапии антимикробными пептидами, цитокинами и природным антикоагулянтом

Феномен «нулевого» кровотока	До лечения		После лечения		Критерий Фишера Ф, p-value
	Количество больных	Частота	Количество больных	Частота	
Есть	21	0,467	11	0,244	0,013

Таблица 3

**Динамика иммуноцитохимических параметров эндометрия в результате сочетанной терапии
антимикробными пептидами, цитокинами и природным антикоагулянтом**

Показатель, Me (Q1; Q2)	До лечения	После лечения	p-value
Рецепторы эстрогена, %	30,0 (20,0; 49,25)	40,0 (30,0; 56,75)	0,002
Рецепторы прогестерона, %	47,5 (31,75; 78,25)	50,0 (40,0; 73,50)	0,342
Маркер пролиферации Ki67, %	1,0 (0,0; 3,0)	2,0 (2,0; 5,0)	1,63·10 ⁻⁰⁴
Маркер апоптоза CD95, %	12,0 (6,0; 20,0)	15,0 (10,0; 22,5)	0,018

го сочетанной терапией, и может быть следствием усиления воспалительной реакции и изменения физиологического состояния эндометрия. Изучение процессов апоптоза — важный аспект изучения иммунопатологических процессов, поэтому следующим этапом исследования была оценка экспрессии CD95 на лимфоцитах крови как мембранного маркера готовности к апоптозу. В нашем исследовании отмечено увеличение процентного содержания CD95 (см. табл. 3), что может говорить об увеличении готовности эндометрия к успешной имплантации эмбриона. Полученные нами данные согласуются с результатами А.А. Гришкиной и соавт. [24].

Таким образом, результаты наших лабораторно-инструментальных исследований наглядно подтверждают современный тезис о том, что для ультратонкой «тонкого эндометрия» характерны признаки микроциркуляторных нарушений, остаточной воспалительной реакции, эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса [36]. Это обуславливает важность адекватного лечебного воздействия на значимые механизмы патогенеза эндометриального бесплодия.

В недавней работе отечественных ученых было продемонстрировано, что комплексная терапия пациенток с ХЭ с включением антимикробных пептидов и цитокинов обеспечила увеличение процента наступления беременности в течение 12 мес ($p=0,047$), снижение частоты выкидышей в ранние сроки в 2,5 раза, в поздние — в 2 раза, а также удалось установить, что своевременные роды состоялись вдвое чаще у пациенток, которые получали лечение антимикробными пептидами и цитокинами, по сравнению с теми, кто получал только антибактериальную терапию ($p=0,02$) [8].

Что касается нашего исследования, то использованная комбинация препаратов представляется нам патогенетически обоснованной и способной воздействовать на основные аспекты патологического процесса у изучаемого контингента больных с учетом взаимодополняемости известных механизмов действия данных лекарственных средств [37]. По нашим данным, из 45 больных основной группы, которые

прошли курс сочетанной терапии антимикробными пептидами, цитокинами и природным антикоагулянтом, в течение 12 мес беременность наступила в 20 случаях, что составляет $44,4\pm 7,4\%$ (у 16 — спонтанное зачатие, у 4 — в программах ВРТ). Раздельно анализировать репродуктивные исходы самостоятельных и индуцированных беременностей мы посчитали нецелесообразным ввиду относительно небольшой выборки пациенток и незначительной доли беременностей в программах ВРТ. Сравнительная средневзвешенная частота зафиксированного факта беременности в ретроспективной группе больных после циклической гормонотерапии и системной магнитотерапии в предыдущих собственных исследованиях составила $38\pm 5,9\%$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из главных индикаторов готовности к беременности (имплантации) является толщина эндометрия. При эндометриальном бесплодии в слизистой полости матки наблюдаются признаки структурно-функциональных нарушений, что подтверждается значениями параметров менструальной крови, субэндометриального кровотока и иммуноцитохимического исследования. Полагаем, что необходимы дальнейшие исследования с сопоставлением данных иммуноцитохимического и иммуногистохимического методов диагностики, подробной оценкой репродуктивных исходов у тех женщин, у которых наступила беременность после лечения с использованием исследуемой схемы, а также фармакоэкономической ее эффективности.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Женское бесплодие. Клинические рекомендации. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/641_2. Zhenskoe besplodie.

Klinicheskie rekomendatsii [Female infertility. Clinical guidelines]. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/641_2.

2. Лагутина Е.В. *Эффективность преодоления бесплодия маточного генеза, обусловленного гипоплазией эндометрия, с использованием физических методов лечения*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2022. Lagutina E.V. *Effektivnost' preodoleniya besplodiya matochnogo geneza, obuslovlennogo gippo-plaziey endometriya, s ispol'zovaniem fizicheskikh metodov lecheniya*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Effectiveness of overcoming uterine infertility caused by endometrial hypoplasia, with the use of physical therapies. PhD Thesis]. Moscow; 2022.

3. Ranisavljevic N., Raad J., Anahory T., Grynberg M., Sonigo C. Embryo transfer strategy and therapeutic options in infertile patients with thin endometrium: a systematic review. *J Assist Reprod Genet* 2019; 36(11): 2217–2231, <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01576-w>.

4. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Кайгородова Л.А., Токтар Л.Р., Покуль Л.В., Тулупова М.С. Тайны репродуктивных неудач: «тонкий» эндометрий. *Репродуктивная медицина* 2018; 2: 7–17. Orazov M.R., Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B., Kaygorodova L.A., Toktar L.R., Pokul L.V., Tulupova M.S. The secrets of reproductive failure: a "thin" endometrium. *Reproduktivnaya meditsina* 2018; 2: 7–17.

5. Оразов М.Р., Краснополянская К.В., Силантьева Е.С., Михалева Л.М., Ершова И.Ю., Лагутина Е.В., Семенов П.А. «Проблемный» эндометрий как фактор бесплодия: поиск путей преодоления продолжается. *Трудный пациент* 2020; 18(8–9): 13–19, <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10054>. Orazov M.R., Krasnopol'skaya K.V., Silantyeva E.S., Mikhaleva L.M., Ershova I.Yu., Lagutina E.V., Semenov P.A. "Problematic" endometrium as a factor of infertility: to search for ways to overcome it continues. *Trudnyu patsient* 2020; 18(8–9): 13–19, <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10054>.

6. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Токтар Л.Р., Покуль Л.В., Тулупова М.С. «Тонкий» эндометрий — современный взгляд на проблему. *Фарматека* 2018; 6: 15–22, <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.6.15-22>. Orazov M.R., Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B., Kaygorodova L.A., Toktar L.R., Pokul L.V., Tulupova M.S. "Thin" endometrium — modern view of the problem. *Farmateka* 2018; 6: 15–22, <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.6.15-22>.

7. Урюпина К.В., Куценко И.И., Кравцова Е.И., Кудлай Ю.В., Кравцов И.И. Эндометриальный фактор бесплодия у пациенток позднего репродуктивного возраста (обзор). *Кубанский научный медицинский вестник* 2020; 27(6): 149–163, <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-149-163>. Uryupina K.V., Kutsenko I.I., Kravtsova E.I., Kudlai J.V., Kravtsov I.I. Endometrial infertility in patients of late reproductive age (a review). *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik* 2020; 27(6): 149–163, <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-149-163>.

8. Дикке Г.Б., Суханов А.А., Кукарская И.И., Остроменский В.В. Восстановление репродуктивной функции у пациенток с маточной формой бесплодия, обусловленной хроническим эндометритом. *Фарматека* 2022; 29(6): 86–94, <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.6.86-94>. Dikke G.B., Sukhanov A.A., Kukarskaya I.I., Ostromenskiy V.V. Restoration of reproductive function in patients with uterine infertility due to chronic endometri-

tis. *Farmateka* 2022; 29(6): 86–95, <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.6.86-94>.

9. Liu K.E., Hartman M., Hartman A. Management of thin endometrium in assisted reproduction: a clinical practice guideline from the Canadian Fertility and andrology society. *Reprod Biomed Online* 2019; 39(1): 49–62, <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.02.013>.

10. Mahutte N., Hartman M., Meng L., Lanes A., Luo Z.C., Liu K.E. Optimal endometrial thickness in fresh and frozen-thaw in vitro fertilization cycles: an analysis of live birth rates from 96,000 autologous embryo transfers. *Fertil Steril* 2022; 117(4): 792–800, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.12.025>.

11. Илизарова Н.А., Дзамуков Р.А., Сабирова В.Л., Файзулина Д.И., Сафиуллина С.И. Комплексное исследование и лечение патологии эндометрия у пациенток с повторными неудачами экстракорпорального оплодотворения. *Медицинский альманах* 2017; 6: 72–74. Ilizarova N.A., Dзамukov R.A., Sabirova V.L., Fayzulina D.I. Safiullina S.I. Comprehensive study and treatment of endometrial pathology in patients with repeated failures of in vitro fertilization. *Medicinskiy al'manah* 2017; 6: 72–74.

12. Волкова Е.Ю. *Прегравидарная подготовка женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2014. Volkova E.Yu. *Pregravidarnaya podgotovka zhenshchin s narusheniyem reproduktivnoy funktsii i "tonkim" endometriyem*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Pre-pregnancy training for women with impaired reproductive function and "thin" endometrium. PhD Thesis]. Moscow; 2014.

13. Carvalho F.M., Aguiar F.N., Tomioka R., de Oliveira R.M., Frantz N., Ueno J. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170(1): 152–156, <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.05.012>.

14. Xu L., Fan Y., Wang J., Shi R. Dysfunctional intercellular communication and metabolic signaling pathways in thin endometrium. *Front Physiol* 2022; 13: 1050690, <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1050690>.

15. Щербачев В.И., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Трунов А.Н. Роль локального воспаления при овуляции и имплантации. *Цитокины и воспаление* 2014; 13(4): 16–22. Shcherbakov V.I., Ryabichenko T.I., Skosyрева G.A., Trunov A.N. The role of the local inflammation in the ovulation and implantation. *Tsitokiny i vospalenie* 2014; 13(4): 16–22.

16. Yoo I., Kim M., Han J., Jang H., Choi S.H., Ka H. Pro-inflammatory cytokines and their receptors: expression and regulation in the uterine endometrium during the estrous cycle in pigs. *Journal of Embryo Transfer* 2016; 31: 323–333, <https://doi.org/10.12750/JET.2016.31.4.323>.

17. Omere C., Richardson L., Saade G.R., Bonney E.A., Kechichian T., Menon R. Interleukin (IL)-6: a friend or foe of pregnancy and parturition? Evidence from functional studies in fetal membrane cells. *Front Physiol* 2020; 11: 891, <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00891>.

18. Benkhalifa M., Joao F., Duval C., Montjean D., Bouricha M., Cabry R., Bélanger M.C., Bahri H., Miron P., Benkhalifa M. Endometrium immunomodulation to prevent recurrent implantation failure in assisted reproductive technology. *Int J Mol Sci* 2022; 23(21): 12787, <https://doi.org/10.3390/ijms232112787>.

19. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Нугуманова О.Р., Боровков И.М., Аллавердиева А.Р., Шишкина А.Д. Коррекция на-

- рушений ангиогенеза при хроническом эндометрите: пилотное исследование. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2020; 19(5): 5–12. Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Nugumanova O.R., Borovkov I.M., Allakhverdieva A.R., Shishkina A.D. Correction of angiogenesis disorders in chronic endometritis: a pilot study. *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology. Vestnik ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2020; 19(5): 5–12.
20. Рыбалка А.Н., Сулима А.Н., Литвинов В.В., Вороная В.В. Имплантационный потенциал эндометрия и значение криопротоколов в преодолении повторных неудач в программах ВРТ (обзор литературы). *Вестник Уральской медицинской академической науки* 2017; 14(4): 443–457. Rybalka A.N., Sulima A.N., Litvinov V.V., Voronaya V.V. Actuality of the frozen embryo transfer and optimization of an endometrium preparation at patients with multiple implantation failure. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoj akademicheskoy nauki* 2017; 14(4): 443–457.
21. Карапетян О.В., Фомочкина И.И., Зяблицкая Е.Ю., Кубышкин В.А., Коваленко Е.П., Коробова П.Г., Макалиш Т.П., Кубышкин А.В. Состояние локальных маркеров воспаления и апоптоза в эндометрии при гиперплазиях различной степени тяжести. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2020; 15(3): 342–347, <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15081>. Karapetyan O.V., Fomochkina I.I., Zyablitskaya E.Yu., Kubyshkin V.A., Kovalenko E.P., Korobova P.G., Makalish T.P., Kubyshkin A.V. The state of local markers of inflammation and apoptosis in the endometrium in hyperplasia of varying severity. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza* 2020; 15(3): 342–347, <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15081>.
22. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Коган, И.Ю. Морфологическая оценка гипопластического (тонкого) эндометрия у женщин с неэффективными протоколами вспомогательных репродуктивных технологий. *Журнал акушерства и женских болезней* 2020; 69(5): 39–48, <https://doi.org/10.17816/JOWD69539-48>. Tolibova G.H., Tral T.G., Kogan, I.Y. Morphological evaluation of the hypoplastic endometrium in women with ineffective art protocols. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* 2020; 69(5): 39–48, <https://doi.org/10.17816/JOWD69539-48>.
23. Вартанян Э.В., Девятова Е.А., Цатурова К.А., Девятков И.М. Фармакотерапия «тонкого» эндометрия в программах переноса размороженных эмбрионов. *Проблемы репродукции* 2021; 27(6): 97–106, <https://doi.org/10.17116/repro20212706197>. Vartanyan E.V., Devyatova E.A., Tsaturova K.A., Deviatkov I.M. Pharmacotherapy of the "thin" endometrium in thawed embryo transfer programs. *Problemy reproduktivnoy* 2021; 27(6): 97–106, <https://doi.org/10.17116/repro20212706197>.
24. Гришкина А.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Данькова И.В., Мелкозерова О.А. Экспрессия индуктора (NOXA) и ингибитора (BCL-2) апоптоза в эндометрии при гипоплазии и бесплодии. *Современные проблемы науки и образования* 2020; 2: 141, <https://doi.org/10.17513/spno.29686>. Grishkina A.A., Chistyakova G.N., Remizova I.I., Dan'kova I.V., Melkozzerova O.A. Expression of inducer (NOXA) and inhibitor (BCL-2) of apoptosis in the thin endometrium of infertile women. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2020; 2: 141, <https://doi.org/10.17513/spno.29686>.
25. Глухов А.И., Грызунова Г.К., Усай Л.И., Алейникова Т.Л., Черникова Н.В., Бурт А.Ю. Роль апоптоза в патогенезе некоторых критических состояний. *Общая реаниматология* 2019; 15(2): 79–98, <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-2-79-98>. Glukhov A.I., Gryzunova G.K., Usai L.I., Aleynikova T.L., Chernikova N.V., Burt A.Yu. The role of apoptosis in the pathogenic mechanism of critical states (review). *Obshchaya reanimatologiya* 2019; 15(2): 79–98, <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-2-79-98>.
26. Львова А.В. Эффективность лечения «тонкого» эндометрия при маточной форме бесплодия и невынашивании беременности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург; 2018. L'vova A.V. *Effektivnost' lecheniya "tonkogo" endometriya pri matochnoy forme besplodiya i nevynashivaniy beremennosti*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [The effectiveness of the treatment of "thin" endometrium in uterine infertility and miscarriage. PhD Thesis]. Ekaterinburg; 2018.
27. Краснопольская К.В., Ершова И.Ю., Федоров А.А. Тонкий эндометрий. Лечение бесплодия у женщин с гипоплазией эндометрия. М: ГЭОТАР-Медиа; 2020. Krasnopol'skaya K.V., Ershova I.Yu., Fedorov A.A. *Tonkiy endometriy. Lechenie besplodiya u zhenshchin s gipoplaziey endometriya* [Thin endometrium. Fertility treatment in women with endometrial hypoplasia]. Moscow: GEO-TAR-Media; 2020.
28. Cindrova-Davies T., Zhao X., Elder K., Jones C.J.P., Moffett A., Burton G.J., Turco M.Y. Menstrual flow as a non-invasive source of endometrial organoids. *Commun Biol* 2021; 4(1): 651, <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02194-y>.
29. Мотовилова Т.М. Этиопатогенетические аспекты хронического эндометрита и «тонкого эндометрия». Дифференцированные подходы к диагностике, лечению и реабилитации у женщин с нарушениями фертильности. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Иваново; 2022. Motovilova T.M. *Etiopatogeneticheskie aspekty khronicheskogo endometrita i "tonkogo endometriya". Differentsirovannye podkhody k diagnostike, lecheniyu i rehabilitatsii u zhenshchin s narusheniyami fertil'nosti*. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk [Etiopathogenetic aspects of chronic endometritis and "thin endometrium". Differentiated approaches to diagnosis, treatment and rehabilitation in women with fertility disorders. DSc Thesis]. Ivanovo; 2022.
30. Munakata S., Yamamoto T. Application of immunocytochemical and molecular analysis of six genes in liquid-based endometrial cytology. *Diagn Cytopathol* 2022; 50(1): 8–17, <https://doi.org/10.1002/dc.24903>.
31. Карпова А.Е., Шабалова И.П., Созаева Л.Г., Тумгоева Л.Б. Значение комплексного цитологического исследования в диагностике патологии эндометрия (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика* 2021; 66(2): 87–94. Karпова A.E., Shabalova I.P., Sozaeva L.G., Tumgoeva L.B. Comprehensive approach to diagnostic cytology in endometrial pathology (review of literature). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2021; 66(2): 87–94.
32. Круглова И.А., Зиновьева О.С., Мотовилова Т.М., Зиновьев С.В., Уткин О.В., Кузнецова С.С. Рецепторный статус эндометрия при гипопластическом варианте хронического эндометрита. *Акушерство и гинекология* 2019; 4(приложение): 34–35. Kruglova I.A., Zinov'eva O.S., Motovilova T.M., Zinov'ev S.V., Utkin O.V., Kuznetsova S.S. Receptor status of the endometrium in the hypoplastic variant of chronic endometritis. *Akusherstvo i ginekologiya* 2019; 4(Suppl): 34–35.
33. Зиновьева О.С., Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Зиновьев С.В., Кузнецов С.С., Круглова И.А., Уткин О.В. Исследования

ние пролиферативного потенциала гипопластического эндометрия у пациенток с репродуктивными нарушениями в анамнезе методом флуоресцентной иммуноцитохимии. *Медицинский альманах* 2017; 6: 84–87. Zinovieva O. S., Motovilova T. M., Kachalina T. S., Zinoviev S. V., Kuznetsov S. S., Kruglova I. A., Utkin O. V. The study of proliferative potential of hypoplastic endometrium with the use of fluorescent immunocytochemistry method in the case of women patients having reproductive disorders in anamnesis. *Medicinskij al'manah* 2017; 6: 84–87.

34. Yokomizo R., Fujiki Y., Kishigami H., Kishi H., Kiyono T., Nakayama S., Sago H., Okamoto A., Umezawa A. Endometrial regeneration with endometrial epithelium: homologous orchestration with endometrial stroma as a feeder. *Stem Cell Res Ther* 2021; 12(1): 113, <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02188-x>.

35. Tortorella C., Piazzolla G., Matteo M., Pinto V., Tinelli R., Sabà C., Fanelli M., Cicinelli E. Interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. *Fertil Steril* 2014; 101(1): 242–247, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.09.041>.

36. *Прегавидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 3.1.* М: StatusPraesens; 2024; 124 с. *Pregravidarnaya podgotovka. Klinicheskiy protokol Mezhdistsiplinarnoj assotsiatsii spetsialistov reproduktivnoy meditsiny (MARS). Versiya 3.1* [Clinical protocol of the Interdisciplinary Association of Specialists in Reproductive Medicine (MARS). Version 3.1]. Moscow: StatusPraesens; 2024; 124 p.

37. Мотовилова Т. М., Боровкова Л. В., Качалина Т. С., Симакова В. Ю., Пономарева И. В. *Способ восстановления фертильности у женщин с эндометриальным бесплодием в анамнезе на фоне «тонкого эндометрия».* Патент РФ 2800236. 2023. Мо-

tovilova T. M., Borovkova L. V., Kachalina T. S., Simakova V. Yu., Ponomareva I. V. *Method of restoring fertility in women with a history of endometrial infertility against the background of thin "endometrium".* Patent RU 2800236. 2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Т. М. Мотовилова, д. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

В. Ю. Симакова, врач — акушер-гинеколог, ООО «Клиника современных технологий "Садко"»;

М. Г. Пронина, зав. отделением ультразвуковой диагностики ООО «Клиника современных технологий "Садко"»;

И. В. Мартьянцева, врач диагностической лаборатории, заведующая диагностической лабораторией ООО «Клиника современных технологий "Садко"»;

И. А. Круглова, врач клинической лаборатории ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 35 Советского района г. Нижнего Новгорода»;

В. Ф. Лазукин, к. б. н., доцент кафедры информационных технологий ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Д. А. Казаринова, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

К. В. Казакова, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Мотовилова Татьяна Михайловна, e-mail: tmshka@mail.ru

ВЕНТИЛЯЦИОННЫЕ НАРУШЕНИЯ У РАБОТНИКОВ МЕТАЛЛУРГИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ ПО ДАННЫМ БОДИПЛЕТИЗМОГРАФИИ

УДК 616.24-008.4-073.173-057

3.1.18 — внутренние болезни

Поступила 16.08.2024

М.Ю. Милютина^{1,2}, Е.В. Макарова^{1,2}, М.Л. Шония¹, В.А. Вахламов¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород;

²ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, Нижний Новгород

Цель исследования — оценить особенности показателей функции внешнего дыхания при проведении бодиплетизмографии у работников крупного металлургического предприятия, вдыхающих аэрополлютанты.

Материалы и методы. Обследованы 60 некурящих мужчин, работающих в АО «Выксунский металлургический завод» более 5 лет. В основную группу вошли 30 мужчин, имеющих респираторный контакт с промышленными аэрополлютантами, в группу сравнения — 30 мужчин, не имеющих контакта с аэрополлютантами. Группы сопоставимы по возрасту и стажу работы. Мужчинам обеих групп проведено исследование функции внешнего дыхания на бодиплетизмографе MasterScreen Body/Diff (Jaeger/Vyairе).

Результаты. Группа мужчин, имеющих ингаляционную нагрузку аэрополлютантами, характеризовалась значимым повышением общего сопротивления дыхательных путей, сопротивления дыхательных путей на выдохе, сопротивления дыхательных путей на вдохе и снижением общей проводимости бронхов относительно группы сравнения. Повышение одного или нескольких показателей сопротивления дыхательных путей имел каждый третий мужчина основной группы. Клинически значимое снижение объемно-скоростных показателей (ОФВ1 <80% и МОС25–75 <60% от должного) встречается среди некурящих работников металлургического предприятия нечасто.

Заключение. Более трети стажированных работников, подвергающихся респираторному воздействию промышленного аэрозоля, имеют начальные бронхообструктивные нарушения по данным бодиплетизмографии. При оценке функции внешнего дыхания у работников, имеющих респираторный контакт с промышленными аэрополлютантами, наиболее информативными и значимыми являются показатели бронхиального сопротивления, позволяющие выявить ранние доклинические вентиляционные нарушения. Представляется целесообразным использование метода бодиплетизмографии для оценки функции легких экспонированных работников.

Ключевые слова: бодиплетизмография; вентиляционные нарушения; вдыхание аэрополлютантов.

VENTILATION DISORDERS IN WORKERS OF A METALLURGICAL PLANT ACCORDING TO BODY PLETHYSMOGRAPHY

M.Yu. Milyutina^{1,2}, E.V. Makarova^{1,2}, M.L. Shonija¹, V.A. Vahlamov¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²Nizhny Novgorod research institute for hygiene and occupational pathology, Nizhny Novgorod

Objective. The aim of the study is to assess the characteristics of pulmonary function indicators during body plethysmography in workers at a large metallurgical plant exposed to air pollutants.

Materials and Methods. The study involved 60 non-smoking men working at the Vyksa Metallurgical Plant for more than 5 years. The main group consisted of 30 men with respiratory exposure to industrial air pollutants, while the comparison group included 30 men with no exposure. The groups were comparable in age and work experience. Pulmonary function was assessed in both groups using the MasterScreen Body/Diff plethysmograph (Jaeger/Vyair).

Results. The group exposed to inhaled air pollutants showed a significant increase in total airway resistance, expiratory airway resistance, inspiratory airway resistance, and a decrease in overall bronchial conductance compared to the comparison group. One-third of the men in the main group had elevated resistance indicators in one or more measurements. Clinically significant reductions in volume-speed indicators (FEV1 <80% and MOC25–75 <60% of the predicted value) were rarely observed among non-smoking workers at the metallurgical plant.

Conclusion. More than one-third of experienced workers exposed to industrial aerosol have early-stage bronchial obstructive disorders based on body plethysmography data. When assessing pulmonary function in workers with respiratory contact with industrial air pollutants, bronchial resistance indicators are the most informative and significant, allowing the detection of early subclinical ventilatory disorders. The use of body plethysmography for assessing lung function in exposed workers is recommended.

Key words: body plethysmography; ventilatory disorders; inhalation of air pollutants.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие патологии от воздействия промышленных аэрозолей занимает второе место в структуре профессиональных заболеваний и составляет 30,9% от их числа [1]. У работников металлообрабатывающего предприятия прямому воздействию твердых частиц и газообразных составляющих вдыхаемого аэрозоля, представленного фиброгенной пылью, сварочным аэрозолем или их сочетанием, подвергается прежде всего бронхолегочная система. Изучение распространенности, диагностики и прогрессирования профессиональной легочной патологии остается актуальным для пульмонологии, профессиональной медицины и медицины внутренних болезней.

В условиях современного промышленного производства значительно увеличились сроки формирования профессиональных легочных заболеваний. При снижении концентраций промышленного аэрозоля в воздухе рабочей зоны наибольшее значение

для возникновения профессиональной легочной патологии имеет стаж работы во вредных условиях, а большинство случаев профессиональных легочных заболеваний наблюдается при продолжительности респираторного контакта с аэрозолями не менее 20–25 лет [2, 3]. При этом в структуре профессиональной респираторной патологии отмечается более низкая встречаемость и медленное прогрессирование пневмокониозов и силикозов с поражением легочной паренхимы, а также вышла на первый план патология бронхов [4]. Так, обследование более тысячи рабочих металлургических предприятий показало, что лидирующим по распространенности бронхолегочным заболеванием у них является хронический бронхит (8,8–13,3%), а также хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма (0,8–1,7%) [5].

Основная проблема профессионально обусловленных бронхообструктивных заболеваний легких — позднее выявление и отсутствие достоверных функциональных и лабораторных маркеров. Методы об-

следования, используемые при проведении периодических медицинских осмотров, оказываются недостаточными. Между тем диагностика бронхолегочной патологии на ранней стадии, а также выявление донозологических изменений и разработка подходов к определению высокого риска развития профессионально обусловленной легочной патологии являются актуальной задачей для здравоохранения [6, 7]. Раннее выявление заболеваний легких, связанных с воздействием промышленного аэрозоля, имеет решающее значение для реализации стратегий вторичной профилактики, поскольку полное предотвращение или уменьшение соответствующего воздействия на рабочем месте при обработке металла на данном этапе технологического процесса невозможно.

Цель исследования — оценить особенности показателей функции внешнего дыхания при проведении бодиплетизмографии у работников крупного металлургического предприятия, вдыхающих аэрополлютанты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 60 мужчин, более 5 лет работающих в АО «Выксунский металлургический завод». Всем лицам, включенным в исследование, проведен периодический медицинский осмотр на базе консультативной поликлиники ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора. В основную группу вошли 30 мужчин, работающих в условиях вдыхания сложносоставного производственного аэрозоля (основные компоненты — сварочный аэрозоль и кремнеземсодержащая пыль). По данным специальной оценки условий труда, концентрация компонентов аэрозоля в воздухе рабочей зоны оставалась в пределах третьего класса 1-й степени вредности. Группу сравнения составили 30 мужчин, не имеющих в профессиональном маршруте респираторного контакта с промышленными поллютантами. Обследуемые обеих групп не предъявляли жалоб со стороны органов дыхания, не имели патологических изменений на рентгенограммах органов грудной клетки, не были курильщиками. Сформированные группы

были сопоставимы по возрасту и стажу работы (табл. 1).

Критерии исключения из исследования — возраст старше 65 лет, острые респираторные заболевания в течение предыдущих 3 мес, наличие установленного диагноза хронического бронхита, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких.

Всем обследуемым проведено исследование функции внешнего дыхания на бодиплетизмографе MasterScreen Body/Diff (Jaeger/Vyaire) с использованием стандартных методик в относительно герметичной кабине с заданным объемом. Оценивались спирометрические показатели, вычисленные на основании выполненных дыхательных маневров: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), модифицированный индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ), мгновенная объемная скорость после выдоха 25, 50 и 75% ФЖЕЛ (МОС25, МОС50 и МОС75). В результате сопоставления спирометрических данных с показателями механического колебания грудной клетки во время дыхательного цикла определены внутригрудной объем газа (ВГО), резервный объем выдоха (РОВд), дыхательный объем (ДО), сопротивление дыхательных путей на вдохе (Raw in), сопротивление дыхательных путей на выдохе (Raw ex), общее сопротивление дыхательных путей (Raw tot), общая проводимость бронхов (Sg tot). Путем автоматического вычисления записаны и проанализированы емкость вдоха (Евд = ДО + РОВд), общая емкость легких (ОЕЛ = ВГО + Евд); остаточный объем легких (ООЛ = ОЕЛ — ЖЕЛ); отношение остаточного объема легких к общей емкости легких: ООЛ/ОЕЛ. Результаты объемно-скоростных показателей выражены в процентах от должных значений, рассчитанных по формулам, рекомендуемым Thoracic Society (ATS) и European Respiratory Society (ERS) в 2005 г. Показатели бронхиального сопротивления выражены в кПа·с/л, для их оценки использовалась градация, предложенная Л.Л. Шиком и Н.Н. Канаевым: норма <0,3 кПа·с/л, 0,31–0,59 кПа·с/л — умеренное увеличение, 0,6–0,8 кПа·с/л — значительное увеличение, >0,8 кПа·с/л — резкое увеличение [8].

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп, сформированных для проведения бодиплетизмографии, $M \pm Sd$ или $Me [Q25; Q75]$

Группа	Возраст, лет	Стаж, лет
1-я, n=30	38,0 [34,0; 43,5]	11,50±5,05
2-я, n=30	39,5 [31,0; 44,00]	13,2±5,4
p	0,55	0,34

Статистический анализ произведен при помощи статистических пакетов программы Statistica 10.0. Описание количественных данных, имеющих нормальное распределение, представлено в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (Sd) — $M \pm Sd$. Для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты даны в виде медианы (Me), первого (Q25) и третьего (Q75) квартилей — $Me [Q25; Q75]$. Для обработки данных с нормальным типом распределения использовали параметрические методы — t-критерий Стьюдента. При характере распределения данных, отличном от нормального, применяли непараметрические методы — критерий Манна–Уитни для двух независимых групп. Различия между изучаемыми параме-

трами признавались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Все участники подписали добровольное информированное согласие на обследование и опубликование результатов. Проведенная работа соответствует требованиям, предъявляемым Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000), приказом Минздрава РФ № 266 (от 19.06.2003), и получила одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО «ПИМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 02 от 04.02.2022).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Параметры функции внешнего дыхания, опреде-

Таблица 2

Сравнительная характеристика вентиляционных показателей, определяемых методом бодиплетизмографии, $M \pm Sd$ или Me [Q25; Q75]

Параметр	Основная группа, n=30	Группа сравнения, n=30	p
Показатели сопротивления и проводимости дыхательных путей			
Общее сопротивление дыхательных путей (Raw tot), кПа·с/л	0,19 [0,11; 0,23]	0,12 [0,11; 0,17]	0,02
Сопротивление дыхательных путей на выдохе (Raw ex), кПа·с/л	0,42 [0,16; 0,45]*	0,20 [0,12; 0,31]	0,04
Сопротивление дыхательных путей на вдохе (Raw in), кПа·с/л	0,20±0,04	0,13±0,06	0,01
Общая проводимость бронхов (Sg tot), 1/кПа·с	1,40±0,49	1,8±0,6	0,04
Статические легочные объемы и емкости, % от д.з.			
Внутригрудной объем (FRC или ВГО)	104 [80; 124]	102 [83; 121]	0,32
Остаточный объем легких (RV или ООЛ)	100,0±29,3	85,0±30,0	0,005
Общая емкость легких (TLC или ОЕЛ)	105 [99; 116]	102 [94; 111]	0,074
Емкость вдоха (IC или Евд)	114±17	110±18	0,08
Резервный объем выдоха (ERV или РОвыд)	100±34	105±29	0,12
Доля остаточного объема легких в общей емкости легких (RV/TLC или ООЛ/ОЕЛ)	89±19	80±17	0,007
Доля внутригрудного объема газа в общей емкости легких (FRC/TLC или ВГО/ОЕЛ)	88±16	90±18	0,25
Объемно-скоростные показатели спирометрии, % от д.з.			
ФЖЕЛ	110±11	111±13	0,36
ОФВ1	107±12	115±15	0,041
ПОС	104 [87; 124]	108 [87; 125]	0,42
МОС25	84±18	86±17	0,086
МОС50	92±20	112±21	0,049
МОС75	94±18	113±19	0,021

Примечания: д.з. — должные значения; * — медиана отклоняется от референсных значений.

ленные путем бодиплетизмографии, продемонстрировали значимые различия между группами (табл. 2).

У мужчин, имеющих ингаляционную нагрузку промышленными аэрополлютантами длительностью не менее 5 лет, выявлено повышение параметров сопротивления дыхательных путей относительно группы неэкспонированных мужчин. Статистически достоверным было увеличение общего сопротивления дыхательных путей (Raw tot), которое в основной группе обследуемых в 1,5 раза превосходило соответствующий показатель группы сравнения, не выходя за пределы референсного интервала ($p=0,02$). Бронхиальное сопротивление на выдохе (Raw ex) обнаружило еще большую восприимчивость к ингаляционному воздействию поллютантов, его среднее значение не только в два раза превышало показатель группы сравнения ($p=0,04$), но и превосходило верхнюю границу нормы, попадая в градацию умеренных нарушений. Бронхиальное сопротивление на вдохе (Raw in) у мужчин из основной группы было в 1,5 раза выше, чем в группе сравнения ($p=0,01$), не превышая нормального уровня. Вследствие значимо больших величин всех показателей бронхиального сопротивления общая проходимость бронхов в основной группе мужчин была в 1,3 раза ниже, чем в группе сравнения ($p=0,04$).

Значения статических объемов и емкостей, определяемые методом бодиплетизмографии, соответствовали нормативным показателям по ATS/ERS в обеих группах, однако у мужчин с респираторной нагрузкой поллютантами выявлено достоверное увеличение ООЛ и ООЛ/ОЕЛ относительно группы сравнения ($p=0,005$ и $p=0,007$ соответственно).

Снижения объемно-скоростных показателей не было выявлено ни в одной группе. Однако нагрузка аэрополлютантами сопровождалась значимым снижением ОФВ1, МОС50 и МОС75 ($p=0,041$, $p=0,049$ и $p=0,021$ соответственно).

Анализ распространенности вентиляционных нарушений выявил, что повышение одного или нескольких параметров сопротивления дыхательных путей (Raw tot, Raw ex, Raw in) имел практически каждый третий мужчина, имеющий ингаляционную нагрузку промышленными аэрополлютантами (10 человек, 33,3%), в то время как у мужчин из группы сравнения такие нарушения выявлены значительно реже (2 человека, 6,6%). По данным параметров функции внешнего дыхания показано, что, несмотря на достоверную разницу между группами по средним значениям, клинически значимое снижение объемно-скоростных показателей (ОФВ1 <80% и МОС25–75 <60% от должного) встречается среди некурящих мужчин основной группы и группы сравнения редко (3 человека, 10% и 1 человек, 3,3% соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Повышение количественных показателей сопротивления дыхательных путей одновременно на вдо-

хе и на выдохе — признак бронхоспастических нарушений и обструктивного бронхита. Более высокие значения бронхиального сопротивления в группе контактных мужчин по отношению к группе сравнения могут свидетельствовать о начальных структурных изменениях в системе бронхов, вызванных вдыханием промышленных аэрозолей. Относительное снижение ОФВ1, МОС50 и МОС75 также косвенно говорит о снижении скорости воздушного потока по бронхам среднего и мелкого калибра у экспонированных лиц. Следует отметить, что наиболее чувствительными оказались показатели сопротивления и проводимости дыхательных путей, определяемые методом бодиплетизмографии и позволившие выявить диагностически значимое снижение легочной функции у трети стажированных работников. Таким образом, проведение бодиплетизмографии — перспективный метод ранней диагностики начальных нарушений вентиляционной функции легких у лиц, вдыхающих промышленные аэрозоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более трети стажированных работников, подвергающихся респираторному воздействию промышленного аэрозоля, имеют начальные бронхообструктивные нарушения по данным бодиплетизмографии. При оценке функции внешнего дыхания у работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрополлютантов, наиболее информативными и значимыми являются показатели бронхиального сопротивления Raw ex, Raw in и Raw tot, позволяющие выявить ранние доклинические вентиляционные нарушения. Использование метода бодиплетизмографии, позволяющего измерить показатели дыхательного сопротивления, представляется целесообразным для оценки функции легких экспонированных работников.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шаповал Н.С. Профессиональная заболеваемость и обязательные медицинские осмотры работников вредных профессий. Медицина труда и промышленная экология 2017; 9: 212. Shapoval N.S. Occupational morbidity and compulsory medical examinations of workers having hazardous occupations. Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya 2017; 9: 212.
2. Постникова Л.В., Плюхин А.Е., Цидильковская Э.С. Клинико-функциональные иммунологические особенности современных форм пневмокозиозов. Медицина труда и промышленная экология 2015; 9: 118. Postnikova L.V., Plyukhin A.E., Tsidil'kovskaya E.S. Clinico-functional and immunological features of modern forms of pneumoconiosis. Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya 2015; 9: 118.

3. Будкарь Л.Н., Бугаева И.В., Терешина Л.Г., Столяр А.Г., Обухова Т.Ю., Карпова Е.А. Использование метода построения таблиц жизни для прогнозирования риска развития профессиональной патологии. *Здоровье населения и среда обитания* 2010; 6: 32–36. Budkar' L.N., Bugaeva I.V., Tereshina L.G., Stolar A.G., Obuchova T.U., Carpova E.A. Use of life tables for prediction of occupational pathology hazard rate. *Zdorov'e naselenia i sreda obitania* 2010; 6: 32–36.

4. Sigsgaard T., Nowak D., Annesi-Maesano I., Nemery B., Torén K., Viegi G., Radon K., Burge S., Heederik D.; ERS EOH group 6.2. ERS position paper: work-related respiratory diseases in the EU. *Eur Respir J* 2010; 35(2): 234–238, <https://doi.org/10.1183/09031936.00139409>.

5. Сюрин С.А. Особенности бронхолегочной патологии у работников медного производства в Кольском Заполярье. *Гигиена и санитария* 2013; 3: 53–56. Syurin S.A. Peculiarities of bronchopulmonary pathology in copper industry workers in the Kola High North. *Gigiena i Sanitariya* 2013; 3: 53–56.

6. Бабанов С.А., Будащ Д.С. Оценка и прогнозирование респираторных нарушений при заболеваниях легких, связанных с воздействием фиброгенных аэрозолей. *Медицина неотложных состояний* 2016; 2: 120–127, <https://doi.org/10.22141/2224-0586.2.73.2016.74797>. Babanov S.A., Budash D.S. Evaluation and prediction of respiratory disorders in lung diseases associated with exposure to fibrogenic aerosols. *Medsina neotlozhnykh sostoyaniy* 2016; 2: 120–127, <https://doi.org/10.22141/2224-0586.2.73.2016.74797>.

7. Бабанов С.А., Будащ Д.С. Профессиональные заболевания легких: статистические показатели, оценка рисков и биологические маркеры. *Медицина неотложных состояний* 2018; 1: 142–150, <https://doi.org/10.22141/2224-0586.1.88.2018.124982>. Babanov S.A., Budash D.S. Occupational lung diseases: statistics, risk assessment

and biological markers. *Medsina neotlozhnykh sostoyaniy* 2018; 1: 142–150, <https://doi.org/10.22141/2224-0586.1.88.2018.124982>.

8. Савушкина О.И., Черняк А.В. Теоретические и методические аспекты бодиплетизмографии и ее клиническое применение. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* 2016; 60: 117–124, <https://doi.org/10.12737/20131>. Savushkina O.I., Chernyak A.V. Theoretical and methodological aspects of body plethysmography and clinical application. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhania* 2016; 60: 117–124, <https://doi.org/10.12737/20131>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

М. Ю. Милютинa, к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гериатрии им. К.Г. Никулина ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский университет» Минздрава России, младший научный сотрудник клинического отдела ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора;

Е. В. Макарова, д. м. н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гериатрии им. К.Г. Никулина ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский университет» Минздрава России, старший научный сотрудник клинического отдела ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора;

М. Л. Шония, к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гериатрии им. К.Г. Никулина ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский университет» Минздрава России;

В. А. Вахламов, к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гериатрии им. К.Г. Никулина ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский университет» Минздрава России.

Для контактов: Милютинa Марина Юрьевна,
e-mail: marinamilutina@bk.ru



КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТА С ПРИМЕНЕНИЕМ ПОЛЯРИЗОВАННОГО СВЕТА

УДК 616.31-056.3+616.833-009.7-08.615.831

3.1.7 — стоматология

Поступила 08.04.2024

Т.В. Северина, А.А. Адамчик

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар

Цель — изучение эффективности применения полихроматического некогерентного света в качестве монотерапии и в комплексе с базовым лечением у пациентов с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом (ХРАС).

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 60 человек. В основную группу вошли 20 пациентов с ХРАС, получавших базовую терапию с применением поляризованного света; в группу сравнения — 20 пациентов с ХРАС, подвергнутых только воздействию поляризованного света в качестве монотерапии; контрольную группу составили 20 клинически здоровых добровольцев. Во всех группах сравнивали исходы на протяжении 10 дней наблюдения. Изменения в микроциркуляторном русле оценивали с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

Результаты и обсуждение. По результатам комплексного лечения у пациентов основной группы на 3-й день исчезла или уменьшилась гиперемия и отек слизистой оболочки рта (у 52% больных), снижение болевой чувствительности при приеме пищи отметили 94% пациентов. В группе сравнения аналогичные показатели наблюдали на 5-й день после начала лечения. Показатели микроциркуляции, сниженные в исходном состоянии, более активно менялись в сторону нормальных значений у пациентов основной группы.

Заключение. У пациентов с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом, получавших базовую терапию с применением полихроматического некогерентного излучения, наблюдался более выраженный ангиоактивный и заживляющий эффект.

Ключевые слова: полихроматическое некогерентное излучение; микроциркуляция; хронический рецидивирующий афтозный стоматит; лазерная доплеровская флоуметрия.

COMPLEX THERAPY OF CHRONIC RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS USING POLARIZED LIGHT

T.V. Severina, A.A. Adamchik

Kuban State Medical University, Krasnodar

Objective. To study the effectiveness of polychromatic incoherent light as monotherapy and in combination with basic treatment in patients with chronic recurrent aphthous stomatitis (CRAS).

Materials and Methods. The study involved 60 participants. The main group consisted of 20 patients with CRAS who received basic therapy combined with polarized light treatment. The comparison group included 20 patients with CRAS treated with polarized light as monotherapy, while the control group consisted of 20 clinically healthy volunteers. The outcomes were compared over a 10-day observation period. The changes in the microcirculatory flow were assessed using laser Doppler flowmetry.

Results and Discussion. In the main group, following the combined treatment, by the third day, 52% of patients showed a reduction in mucosal hyperemia and edema, and 94% reported a decrease in pain sensitivity during meals. In the comparison group, similar effects were observed by the fifth day of treatment. The microcirculatory parameters, initially decreased, improved more significantly toward normal values in the main group of patients.

Conclusion. In patients with chronic recurrent aphthous stomatitis who received basic therapy combined with polychromatic incoherent light, a more pronounced angiogenic and healing effect was observed.

Key words: polychromatic incoherent radiation; microcirculation; chronic recurrent aphthous stomatitis; laser Doppler flowmetry.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день актуальным вопросом остается диагностика и особенно лечение патологий слизистой оболочки полости рта [1–3]. По данным литературы, частота встречаемости хронического рецидивирующего афтозного стоматита (ХРАС) стала возрастать, и это связано, по мнению ряда авторов, с негативным воздействием на организм человека иммуноподавляющих факторов окружающей среды, а также с бесконтрольным употреблением медикаментов с антибактериальным действием [4–8].

Изучая схемы лечения, которые рекомендуют современные литературные источники, мы обратили внимание, что на практике ни один из представленных алгоритмов не позволяет в кратчайшие сроки устранить боль и ускорить эпителизацию очагов слизистой оболочки полости рта [9–14]. В связи с этим актуален поиск для достижения такого терапевтического эффекта, который позволит форсировать эпителизацию афт при ХРАС, снизит тяжесть течения патологии и пролонгирует длительность ремиссии [15–19]. Нас заинтересовали неинвазивные физиотерапевтические методы лечения, которые можно сочетать с противовоспалительными и ускоряющими эпителизацию препаратами [20].

Прорабатывая литературные источники, мы заметили, что авторы, указывая на реологические рас-

стройства в области очага поражения, отмечают повышение вязкости и концентрации крови в посткапиллярных венулах, чему предшествовало повреждение тканей гистамином, который наряду с другими медиаторами вызывает выраженную вазодилатацию и боль, а впоследствии — замедление тока крови и образование агрегатов эритроцитов [21, 22]. Поэтому патогенетически обосновано в совокупности с базовой терапией применение физических факторов, способных влиять на микроциркуляцию, а во второй фазе течения ХРАС — стимулировать регенерацию.

В качестве физического метода лечения наше внимание привлек аппарат «БИОПТРОН» (Zepter, Швейцария). Это прибор медицинского назначения для светотерапии с оптическим блоком, излучающим свет, аналогичный части электромагнитного диапазона Солнца, но без ультрафиолетового излучения.

И.И. Иванова, А.Д. Родионов в своих исследованиях подтвердили, что полихроматическое некогерентное излучение обладает вазокорректирующим эффектом: улучшает капиллярный кровоток, вазомоторную активность микрососудов и усиливает общую микроциркуляцию [23].

Цель исследования — изучение эффективности применения полихроматического некогерентного света в качестве монотерапии и в комплексе с базовым планом лечения у пациентов с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 60 человек. С учетом клинико-функциональных параметров пациенты были разделены на 2 эквивалентные группы: первая группа (основная) — 20 пациентов, которым после базовой терапии проводилось воздействие поляризованным светом; вторая группа (сравнения) — 20 пациентов, которые получали только воздействие лампой «БИОПТРОН» в качестве монотерапии. В контрольную группу вошли 20 клинически здоровых добровольцев, показатели лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) данной группы были приняты за норму.

В исследовании принимали участие пациенты со среднетяжелым состоянием, так как при тяжелом состоянии монотерапия в качестве поляризованного света не дала бы ожидаемого результата в связи с возможной интоксикацией организма. Пациенты обращались в клинику во время обострения заболевания и жаловались на болезненные элементы на слизистой оболочке рта, затрудняющие прием пищи и разговор. Согласно осмотру, в большинстве случаев (96%) у обследованных диагностировались поражения слизистой оболочки с ровными границами, овальной или округлой формы, покрытые серовато-белым фибринозным налетом с венчиком гиперемии, диаметром до 5 мм.

Данное исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России (протокол № 46 от 29.11.2016).

Базовая терапия заключалась в применении медикаментов: «Кестин» по 1 таблетке один раз в день после еды 10 дней, «Энтеросгель» в качестве детокс-терапии при необходимости один раз в день во второй половине дня. В целях обезболивания на область афт наносили гель стоматологический «Калгель», обрабатывали элементы раствором хлоргексидина биглюконата 0,06%, для ускорения регенерации проводили аппликации «Аекола» на пораженные участки на 20 мин.

Прибором «БИОПТРОН» (Zepter, Швейцария), излучающим вертикально линейно поляризованный свет, проводили процедуры в основной группе и группе сравнения. Сеансы назначались ежедневно на элементы поражения под прямым углом и с расстоянием между прибором и поверхностью слизистой не более 5 см, продолжительность лечения — 10 сеансов. Во время процедур пациенты сидели в кресле в максимально расслабленном состоянии.

Чтобы оценить изменения, происходящие в микроциркуляторном русле, и иметь возможность динамического мониторинга результатов лечения, наблюдаемым пациентам проводилась ЛДФ с помощью прибора «ЛАКК» (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия) [24]. Сенсор прибора (световой зонд) для снятия показаний располагался перпендикулярно к поверхности исследуемого

участка слизистой оболочки полости рта. Исследование проводили до лечения, на 5-й день и через 10 дней после терапии. Запись кровотока пациентов осуществлялась не менее 3 мин. Показатели ЛДФ, которые мы использовали в исследовании: ПМ (пф. ед.) — величина перфузии объема ткани за единицу времени — средний поток эритроцитов в единице объема ткани в тестируемой области в интервале периода регистрации; σ (пф. ед.) — среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического значения (M) — характеризует степень вариабельности микроциркуляции, именуемую в микросудистой семиотике как флакс. Также рассматривали показатели ритмических составляющих флаксомодий: реологический фактор (A_{CF}/M), респираторные флуктуации кровотока (A_{HF}/σ) и пульсовые флуктуации кровотока (A_{CF}/σ), коэффициент вариации (Kv), миогенную и нейрогенную активность (A_{LF}/M).

Статистическую обработку проводили с помощью компьютерной программы Microsoft Excel 2003. Использовали стандартные методы вариационной статистики с расчетом средних величин (M), стандартной ошибки (m), стандартного отклонения (δ). Производили корреляционный анализ и вычисление t -критерия Стьюдента. В процессе обработки данных о распространенности патологии проводили расчет относительных и средних величин.

При обработке полученных динамических рядов для устранения влияния временно действующих факторов и выявления основных тенденций в динамике заболеваемости произведено выравнивание динамических рядов методом скользящей средней. При этом точность сглаживания оценивалась по коэффициентам вариации расхождения Г. Тейла и корреляционному индексу (Е. Н. Шиган).

Определялись возможные пределы случайных колебаний размеров показателей путем вычисления средней величины и средней ошибки. Данные обработки на персональном компьютере с использованием пакета программ Statistica 8.0 и специально разработанных для устройства ЛДФ программ. Круг статистических методов, применяемых при анализе данных, определился общей установкой исследования на системный анализ изменчивости комплекса признаков — переменных. В данном исследовании системный анализ обеспечил возможность выявить эффективность применяемой методики лечения.

Изложенный методический подход адекватен задачам, решаемым в данной работе, поэтому он выбран для обработки результатов исследования и позволил наиболее полно решить задачи, поставленные для достижения цели настоящего исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе систематизации данных по результатам комплексного лечения обратили внимание, что

уже после 3-й процедуры исчезла или уменьшилась гиперемия и отек слизистой оболочки рта у 52% больных. Снижение болевой чувствительности при приеме пищи отметили 94% пациентов также после 3-й процедуры, а к концу 7-й — 96%. После 3–4-й процедуры наблюдалось уменьшение диаметра уже развившихся эрозий, обратное развитие афт, находящихся в инициальном периоде, активно проходил процесс эпителизации. У пациентов, получавших только поляризованный свет «БИОПТРОН» в качестве монотерапии, наблюдалось уменьшение и обратное развитие афт, находящихся в продромальном периоде, активно проходил процесс эпителизации, но после 5-й процедуры. Улучшение настроения отмечали в 100% случаев после 3-й процедуры. Данный феномен объясняется уменьшением застойных явлений в веноулярном звене микроциркуляции и увеличением гемодинамики в этих группах.

Анализируя значения ЛДФ, обратили внимание, что за счет малой вазомоторной активности микрососудов в очаге поражения было зафиксировано до лечения достоверное ($p < 0,01$) изменение всех изучаемых индексов ЛДФ в сравнении с нормой (см. таблицу) за счет стаза крови в веноулярном звене микроциркуляторного русла, а также снижения интенсивности кровотока в капиллярах. А именно: отмеча-

лось достоверное повышение показателей ПМ, A_{LF}/M , A_{HF}/σ , A_{CF}/σ , A_{LF}/σ и A_{CF}/M — ($p < 0,01$) в сравнении с нормой и достоверное ($p < 0,01$) снижение показателей Kv и σ , что также отражает ухудшение кровотока в капиллярах в очаге поражения или преобладание в регуляции тонического симпатического доминирования. По нашим наблюдениям, более активно менялись данные, сниженные в исходном состоянии, в сторону нормальных значений у пациентов основной группы. Данные таблицы демонстрируют, что после 5-го сеанса за счет ослабления гипостаза в веноулярном звене капиллярного кровотока и наращивания перфузии тканей кровью в области афт отмечались достоверные ($p < 0,01$) различия ПМ, возрастание флакса (σ) и Kv .

Показатели амплитудно-частотного спектра подтверждали снижение застойных явлений в микроциркуляторном кровотоке, что выражалось в ослаблении вклада высокочастотных (A_{HF}/σ) и пульсовых (A_{CF}/σ) флаксомодий, а именно — понижением внутрисосудистого сопротивления, ростом и усилением вазомоторной активности микрососудов. На 10-й день отмечалось дальнейшее снижение показателя ПМ, который стремился достичь значений нормы, показатели Kv и σ имели достоверное ($p < 0,01$) увеличение.

Показатели микроциркуляции, характеризующие ее состояние в области элементов поражения до и после лечения

Показатели кровотока	Норма (показатели контрольной группы)	До лечения — первичный прием	После лечения			
			Основная группа		Группа сравнения	
			После 5-й процедуры	Через 10 дней после начала лечения	После 5-й процедуры	Через 10 дней после начала лечения
ПМ	10,511±0,359	11,66±0,88*	10,59±0,82	10,54±0,82	10,58±0,66	10,67±0,61
σ	0,931±0,011	0,57±0,08*	0,95±0,10**	1,00±0,10**	0,76±0,17	0,80±0,14
Kv	9,836±0,312	5,23±0,94*	9,38±0,46**	9,86±0,44**	8,54±1,31	8,85±1,11
ALF	1,398±0,046	1,45±0,04*	2,21±0,17**	2,35±0,20**	1,73±0,33	1,79±0,42
AHF	0,295±0,015	0,59±0,06*	0,49±0,04**	0,48±0,04**	0,42±0,13	0,41±0,13
ACF	0,296±0,012	0,45±0,04*	0,18±0,04**	0,13±0,05**	0,29±0,03	0,26±0,04
ALF/M	2,819±0,173	8,07±0,66*	4,84±0,66**	4,54±0,70**	6,31±1,18	6,29±1,50
ALF/ σ	1,502±0,059	2,57±0,28*	2,35±0,39	2,39±0,42	2,48±0,99	2,42±0,97
AHF/ σ	0,317±0,019	1,05±0,17*	0,52±0,10	0,49±0,10	0,62±0,32	0,57±0,27
ACF/ σ	0,318±0,015	0,80±0,13*	0,20±0,06**	0,14±0,06**	0,39±0,10	0,33±0,06
ACF/M	0,028±0,002	0,04±0,00*	0,02±0,003**	0,01±0,003**	0,03±0,004	0,02±0,004

Примечания: * — достоверность различий в сравнении с нормой ($p < 0,01$); ** — достоверность различий с результатами группы сравнения ($p < 0,01$).

Динамика амплитудно-частотного спектра выражалась в снижении пульсовых (A_{CF}/σ), миогенных (A_{LF}/M) флаксометрий и внутрисосудистого сопротивления (A_{CF}/M) во всех областях, что могло быть связано с уменьшением сосудистого тонуса и усилением эффективности микроциркуляции. Отсюда следует, что сеансы поляризованного света аппаратом «БИОНИК» приводят к нарастанию микроциркуляции в очаге поражения за счет уменьшения реологических нарушений и стимуляции вазомоторного механизма регуляции тканевого кровотока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным объективного осмотра и функционального исследования (лазерная доплеровская флоуметрия), базовая терапия, включающая применение полихроматического некогерентного излучения, имеет отличительную особенность в более выраженном ангиоактивном и заживляющем эффектах в сопоставлении с изолированным применением поляризованного света, что подтверждается показателями лазерной доплеровской флоуметрии, которые мы использовали в изучении микроциркуляции.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аббасова Д.Б., Утешева И.З. Особенности лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита. *Форум молодых ученых* 2018; 3: 9–12. Abbasova D.B., Utesheva I.Z. Peculiarities of treatment of chronic rectifying affective stomatitis. *Forum molodykh uchenykh* 2018; 3: 9–12.
2. Khammissa R.A.G., Chandran R., Masilana A., Lemmer J., Feller L. Adverse immunologically mediated oral mucosal reactions to systemic medication: lichenoid tissue reaction/interface dermatitis-stomatitis, autoimmune vesiculobullous disease, and IgE-dependent and immune complex reactions. *J Immunol Res* 2018; 2018: 7645465, <https://doi.org/10.1155/2018/7645465>.
3. Комова А.А., Борисова Э.Г., Железняк В.А., Горшунов Г.Б., Ягмуров Х.О. Влияние соматического статуса на возникновение хронического рецидивирующего афтозного стоматита. *Прикладные информационные аспекты медицины* 2023; 26(2): 84–91, <https://doi.org/10.18499/2070-9277-2023-26-2-84-91>. Komova A.A., Borisova E.G., Zheleznyak V.A., Gorshunov G.B., Yagmurov H.O. Influence of somatic status on the occurrence of chronic recurrent aphthous stomatitis. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny* 2023; 26(2): 84–91, <https://doi.org/10.18499/2070-9277-2023-26-2-84-91>.
4. Акмалова Г.М., Чуйкин С.В., Гилева О.С., Чернышева Н.Д., Маннапова Г.Р., Епишова А.А., Гимранова И.А. Современные аспекты этиологии, патогенеза и лечения афтозного стоматита. *Вопросы практической педиатрии* 2021; 16(6): 138–142, <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-6-138-142>. Akmalova G.M., Chuykin S.V., Gileva O.S., Chernysheva N.D., Mannapova G.R., Epishova A.A., Gimranova I.A. Current aspects of etiology, pathogenesis, and treatment of aphthous stomatitis. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2021; 16(6): 138–142, <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-6-138-142>.

va G.M., Chuykin S.V., Gileva O.S., Chernysheva N.D., Mannapova G.R., Epishova A.A., Gimranova I.A. Current aspects of etiology, pathogenesis, and treatment of aphthous stomatitis. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2021; 16(6): 138–142, <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-6-138-142>.

5. Камиллов Х.П., Ибрагимова М.Х., Убайдуллаева Н.И., Камилова А.З. Этиопатогенез, клиника и лечение хронического рецидивирующего афтозного стоматита при хроническом холецистите. *Стоматология* 2020; 4: 41–45, <https://doi.org/10.34920/2091-5845-2020-93>. Kamilov H.P., Ibragimova M.Kh., Ubaidullaeva N.I., Kamilova A.Z. Etiopathogenesis, clinical features and treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis in chronic cholecystitis. *Stomatologiya* 2020; 4: 41–45, <https://doi.org/10.34920/2091-5845-2020-93>.

6. Маннапова Г.Р., Акмалова Г.М., Гимранова И.А., Чуйкин С.В., Чернышева Н.Д., Епишова А.А., Козьменко А.Н., Макерова Н.А. Оценка цитокинового статуса ротовой жидкости у детей с рецидивирующим афтозным стоматитом. *Проблемы стоматологии* 2022; 18(3): 96–100, <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2022-18-3-96-100>. Mannapova G.R., Akmalova G.M., Gimranova I.A., Chuykin S.V., Chernysheva N.D., Epishova A.A., Kozmenko A.N., Makerova N.A. Assessment of cytokine status of oral fluid in children with recurrent aphthous stomatitis. *Problemy stomatologii* 2022; 18(3): 96–100, <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2022-18-3-96-100>.

7. Бекжанова О.Е., Алимова Д.М., Каюмова В.Р. Наследственная отягощенность больных с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом слизистой оболочки рта. *Клиническая стоматология* 2020; 2: 56–60, https://doi.org/10.37988/1811-153X_2020_2_56. Bekjanova O.E., Alimova D.M., Qayumova V.R. Hereditary burden of patients with chronic recurrent aphthous stomatitis of the oral mucosa. *Klinicheskaya stomatologiya* 2020; 2: 56–60, https://doi.org/10.37988/1811-153X_2020_2_56.

8. Кузьменкова А.В., Асирян Е.Г. Хронический рецидивирующий афтозный стоматит у детей. *Охрана материнства и детства* 2020; 2: 89–94. Kuzmenkova A.V., Asiryan E.G. Chronic recurrent aphthous stomatitis in children. *Okhrana materinstva i detstva* 2020; 2: 89–94.

9. Галимова И.А., Усманова И.Н., Герасимова Л.П., Хуснаризанова Р.Ф., Усманов И.Р., Котова Ю.Б. Изучение особенностей состояния микробиома и местного иммунитета у пациентов с хроническими рецидивирующими афтами полости рта. *Уральский медицинский журнал* 2019; 9: 11–14. Galimova I.A., Usmanova I.N., Gerasimova L.P., Khusnarizanova R.F., Usmanov I.R., Kotova Y.B. The study of the state of the microbiome and local immunity in patients with chronic recurrent atami mouth. *Ural'skij medicinskij zurnal* 2019; 9: 11–14.

10. Карпук Н.А., Рубникович С.П. Синдром горящего рта у пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта. *Стоматология. Эстетика. Инновации* 2019; 3(2): 250–262. Karpuk N.A., Rubnikovich S.P. Burning mouth syndrome in patients with diseases of the oral mucosa. *Stomatologiya. Estetika. Innovatsii* 2019; 3(2): 250–262.

11. Сирак С.В., Перикова М.Г., Максимова Е.М. Клинический опыт лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита. *Стоматология. Эстетика. Инновации* 2023; 7(1): 30–40, <https://doi.org/10.34883/PI.2023.7.1.003>. Sirak S.V.,

Perikova M.G., Maksimova E.M. Clinical experience in the treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis. *Stomatologiya. Estetika. Innovatsii* 2023; 7(1): 30–40, <https://doi.org/10.34883/PI.2023.7.1.003>.

12. Гилева О.С., Либик Т.В., Позднякова А.А., Гибадуллина Н.В., Сюткина Е.С., Коротин С.В. Заболевания слизистой оболочки полости рта: методы диагностики и лечения. *Dental Forum* 2019; 1: 27–36. Gileva O.S., Libik T.V., Pozdnyakova A.A., Gibadullina N.V., Syutkina E.S., Korotin S.V. Oral mucosal diseases: Methods of diagnosis and treatment. *Dental Forum* 2019; 1: 27–36.

13. Xu K., Zhou C., Huang F., Duan N., Wang Y., Zheng L., Wang X., Wang W. Relationship between dietary factors and recurrent aphthous stomatitis in China: a cross-sectional study. *J Int Med Res* 2021; 49(5): 3000605211017724, <https://doi.org/10.1177/03000605211017724>.

14. Darjani A., Joukar F., Naghipour M., Asgharnezhad M., Mansour-Ghanaei F. Lifetime prevalence of recurrent aphthous stomatitis and its related factors in Northern Iranian population: the PERSIAN Guilan Cohort Study. *Clin Oral Investig* 2021; 25(2): 711–718, <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03611-y>.

15. Юнусова Р.Д., Усманова И.Н., Лакман И.А., Ишмухаметова А.Н., Акопян А.П. Некоторые особенности симптомов и клинических проявлений патологии слизистой оболочки рта у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. *Пародонтология* 2023; 28(2): 153–161, <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-28-2-153-161>. Yunusova R.D., Usmanova I.N., Lakman I.A., Ishmukhametova A.N., Akopyan A.P. Some features of oral mucosal disease symptoms and clinical manifestations in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Parodontologiya* 2023; 28(2): 153–161, <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-28-2-153-161>

16. Никитина Е.А., Борисова Э.Г. Традиционные методики терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита. *Проблемы стоматологии* 2021; 17(1): 26–31, <https://doi.org/10.18481/2077-7566-20-17-1-26-31>. Nikitina E.A., Borisova E.G. Traditional Methods of chronic recurrent aphthous stomatitis therapy. *Problemy stomatologii* 2021; 17(1): 26–31, <https://doi.org/10.18481/2077-7566-20-17-1-26-31>

17. Savychuk O., Beketova G., Zaitseva E., Shapovalova G. Method of complex treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis. *Pediatrics. Eastern Europe* 2019; 7(1): 8–16.

18. Makedonova Yu.A., Aleksandrina E.S., Poroyskiy S.V., Kurkina O.N., Kabytova M.V., Gacenko S.M., Mikhalchenko A.D. Clinical and laboratory analysis of the effectiveness of pharmacotherapy of aphthous stomatitis. *Journal of International Dental and Medical Research* 2022; 15(3): 995–1000.

19. Хапсирокова З.З., Пономарев А.А. Сравнительная оценка эффективности различных методик лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита. *Клиническая стоматология* 2022; 25(3): 120–125, https://doi.org/10.37988/1811-153X_2022_3_120. Khapsirokova Z.Z., Ponomarev A.A. Comparative evaluation of the efficiency of different treatment Methods of the chronic recurrent aphthous stomatitis. *Klinicheskaya stomatologiya* 2022; 25(3): 120–125, https://doi.org/10.37988/1811-153X_2022_3_120.

20. Абдуллаева С.А. Возможности применения синего света в лечении воспалительных заболеваний (обзор литературы). *Вестник Ошского государственного университета* 2018; 3: 148–151. Abdullayeva S.A. The possibility of using blue light in the treatment of inflammatory diseases (literature review). *Vestnik Oshskogo gosudarstvennogo universiteta* 2018; 3: 148–151.

21. Житкова Л.А., Камлук Е.Б., Моница Е.В., Павленко В.М., Васяева Л.Е., Петрова В.А., Бондаренко Л.В., Тармаева С.В., Лучшева Л.Ф., Рыбак О.Г. Современные аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения хронического афтозного стоматита. *Здравоохранение Дальнего Востока* 2018; 1: 44–46. Zhitkova L.A., Kamluk E.B., Monina E.V., Pavlenko V.M., Vasyaeva L.E., Petrova V.A., Bondarenko L.V., Tarmaeva S.V., Luchsheva L.F., Rybak O.G. Modern aspects of etiology, pathogenesis, clinics, diagnostics and treatment of chronic aphthous stomatitis. *Zdravookhraniye Dal'nego Vostoka* 2018; 1: 44–46.

22. Вахидова М.А., Хабибова Н.Н. Оценка сосудисто-тканевых расстройств и регионарного кровотока при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите. *Вопросы науки и образования* 2021; 22: 24–34. Vakhidova M.A., Khabibova N.N. Assessment of vascular and tissue disorders and regional blood flow in chronic recurrent aphthous stomatitis. *Voprosy nauki i obrazovaniya* 2021; 22: 24–34. *Voprosy nauki i obrazovaniya* 2021; 22: 24–34.

23. Иванова И.И., Родионов А.Д. Сравнительная оценка вазоактивного эффекта моно- применения полихроматического некогерентного излучения и в комплексе с поверхностной ферментативноактивной повязкой ПАМ-т при гнойных процессах челюстно-лицевой области. *Курортная медицина* 2017; 4: 36–40. Ivanova I.I., Rodionov A.D. Comparative evaluation of vasoactive effect of mono-use of polychromatic non-coherent radiation and in combination with surface enzymic bandage pam-t with purulent processes of facial area. *Kurortnaya meditsina* 2017; 4: 36–40.

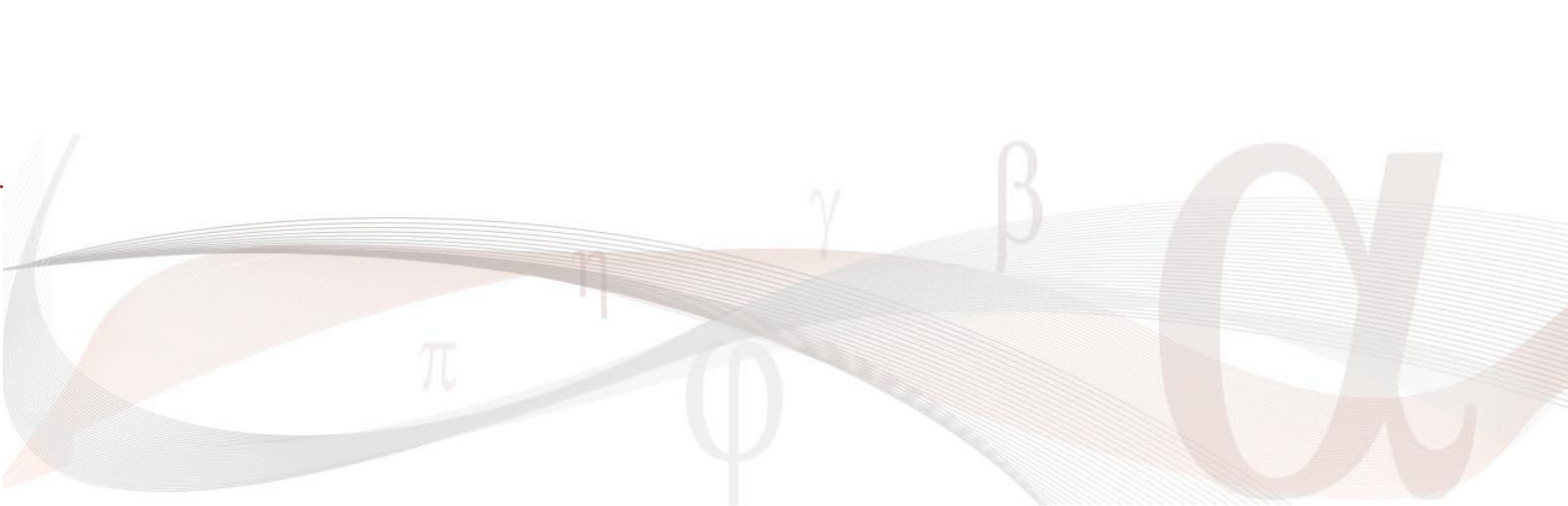
24. Гусейнов Н.А., Ивашкевич С.Г., Бопхоев С.В., Стоматов Д.В., Бойко Е.М., Ноиразлиги М.А. Методы экспериментального мониторинга васкуляризации тканей. *Медицинский алфавит* 2022; 34: 65–72, <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-34-65-72>. Guseynov N.A., Ivashkevich S.G., Bopkhoev S.V., Stomatov D.V., Boyko E.M., Noerazlighi M.A. Methods for experimental monitoring of tissue vascularization. *Medicinskij alfavit* 2022; 34: 65–72, <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-34-65-72>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Т.В. Северина, к.м.н., ассистент кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России;

А.А. Адамчик, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Северина Татьяна Витальевна,
e-mail: lemo7@mail.ru



КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ДВУХВОЛНОВОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ РАНЕВОЙ ПОВЕРХНОСТИ НА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ПОЛОСТИ РТА

УДК 616-08-031.84

3.1.7 — стоматология

Поступила 16.09.2024

Е.А. Дурново, В.А. Тараканова, А.И. Корсакова, А.С. Клочков, Д.Ю. Воронцова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород

Цель исследования — проведение сравнительного анализа клинической эффективности применения двухволновой фотодинамической терапии при заживлении открытой раневой поверхности на слизистой оболочке полости рта.

Материалы и методы. На базе кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России проведено оперативное лечение 26 пациентов, в ходе которого выполнен забор свободного десневого трансплантата с неба. В зависимости от ведения раневой поверхности в области донорской зоны были сформированы 2 группы по 13 пациентов: группа сравнения — традиционный способ ведения; основная группа — с использованием двухволновой фотодинамической терапии по разработанному способу лечения (патент РФ № RU2775939 C1). Динамику клинического течения восстановления тканей раневой поверхности оценивали на 3, 7 и 14-е сутки по балльной системе оценки клинических параметров. В установленные сроки у пациентов проводили забор смешанной слюны с целью определения интенсивности процессов свободнорадикального окисления и активности общей антиоксидантной системы.

Результаты. В целом клинические параметры у пациентов в группе сравнения были выражены сильнее, чем в основной группе. Фотодинамическое воздействие способствовало активной эпителизации раневой поверхности за счет выраженного гемостатического эффекта и интенсивного сокращения размера дефекта, в отличие от группы сравнения, где данные процессы наблюдались в меньшей степени. На основании низких значений индексов I_{max} и S , данных показателя Z был установлен низкий уровень активности процессов свободнорадикального окисления в ротовой жидкости у пациентов основной группы, поддерживаемый компонентами антиоксидантной системы защиты, что подтверждалось уровнями молекулярных продуктов перекисного окисления липидов и значениями коэффициента K_0 .

Заключение. На основании анализа динамики клинического течения восстановления тканей раневой поверхности слизистой оболочки твердого неба подтверждена высокая эффективность использования двухволновой фотодинамической терапии по сравнению с традиционным способом.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия; раневая поверхность; свободнорадикальное окисление; антиоксидантная система защиты.

CLINICAL EFFICACY OF THE APPLICATION OF DOUBLE-WAVE PHOTODYNAMIC THERAPY IN HEALING OF THE WOUND SURFACE ON THE ORAL MUCOSA

E.A. Durnovo, V.A. Tarakanova, A.I. Korsakova, A.S. Klochkov, D.Yu. Vorontsova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Objective. The aim of this study is to conduct a comparative analysis of the clinical effectiveness of dual-wavelength photodynamic therapy in healing open wound surfaces in the oral mucosa.

Materials and Methods. At the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery of the Privolzhsky Region Research Medical University, 26 patients underwent surgery involving the harvesting a free gingival graft from the palate. The patients were divided into two groups of 13 based on the management of the donor site wound surface: the comparison group received traditional wound management, while the main group received dual-wavelength photodynamic therapy according to the developed treatment method (Russian Federation Patent No. RU2775939 C1). The dynamics of wound healing were assessed on days 3, 7, and 14 using a scoring system for clinical parameters. Mixed saliva samples were collected at specified intervals to determine the intensity of free radical oxidation processes and the activity of the overall antioxidant system.

Results. Overall, clinical parameters were more pronounced in the comparison group than in the main group. Photodynamic therapy promoted active epithelialization of the wound surface due to a strong hemostatic effect and intensive reduction in wound size, unlike in the comparison group, where these processes were less evident. Based on the low values of the I_{max} and S indices and the Z indicator, a low level of free radical oxidation activity in the oral fluid of the main group was established, supported by antioxidant defense system components, as confirmed by lipid peroxidation products and Ko coefficient values.

Conclusion. The analysis of the wound healing dynamics of the palatal mucosa tissue confirms the high effectiveness of dual-wavelength photodynamic therapy compared to traditional methods.

Key words: photodynamic therapy; wound surface; free radical oxidation; antioxidant defense system.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении многих десятилетий поиск методов оптимизации регенераторных процессов при нарушении целостности тканей — одно из приоритетных направлений экспериментально-клинических исследований [1]. В частности, в клинике хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии не теряет актуальности проблема поиска, разработки и внедрения новых способов диагностики и воздействия на базисные механизмы регенерации тканей слизистой оболочки полости рта. Использование таких методов исключает развитие осложнений и способствует благоприятному течению раневого процесса, что, соответственно, приводит к сокращению сроков послеоперационной реабилитации пациентов [2–5].

В связи с увеличением числа аллергических и токсико-аллергических реакций на вещества, входящие в состав большинства медикаментозных средств и раневых покрытий [6], пристальное внимание уделяется совершенствованию немедикаментозных методов лечения повреждений слизистой оболочки полости рта.

Широкого распространения в стоматологической практике достигли методы фотобиомодуляционной терапии, включая использование лазерного, светодиодного и широкополосного света в видимом и ближнем инфракрасном диапазонах [7, 8]. Научные достижения в развитии данной группы методов привели к становлению принципиально нового направления в клинической практике — метода фотодинамической терапии (ФДТ). Прямое и опосредованное цитотоксическое воздействие обуславливает его эффективность в лечении опухолевых и воспалительных патологий [9–12]. Модификация параметров фотодинамического воздействия, а именно использование нестандартных длин волн в качестве комплементарного светового воздействия, изменения плотности энергии и плотности мощности, позволит получить иной, противоположный эффект.

Так, достаточно полно и глубоко изучен вопрос использования ФДТ с целью стимуляции регенераторных процессов при заживлении ран кожных покровов [13, 14]. В свою очередь, существуют исследования эффектов, возникающих в тканях раневой

поверхности слизистой оболочки полости рта при фотодинамическом воздействии [15, 16]. В частности, ряд наших предыдущих экспериментальных исследований на животных свидетельствует об активации антиоксидантной системы защиты, снижении интенсивности свободнорадикальных реакций и перспективности применения двухволновой ФДТ в аспекте восстановления функционального состояния микроциркуляторного русла тканей при травматических повреждениях слизистой оболочки полости рта [17, 18].

Таким образом, представляется необходимым изучить клиническую эффективность двухволновой ФДТ в ведении открытых раневых поверхностей слизистой оболочки полости рта и безопасность использования данного метода в отношении восстановительных процессов в тканях.

Цель исследования — проведение сравнительного анализа клинической эффективности метода двухволновой фотодинамической терапии при заживлении открытой раневой поверхности слизистой оболочки полости рта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование выполнено на базе кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава

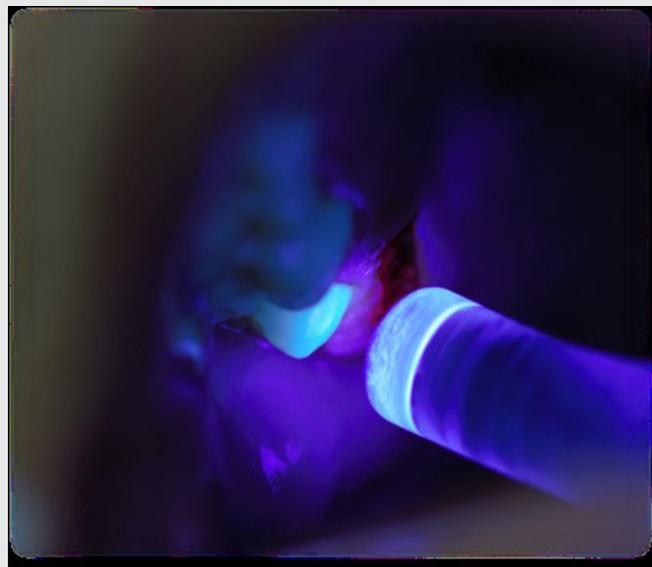
России. Пациентам ($n=26$) проведено оперативное вмешательство по поводу увеличения зоны кератинизированной десны и углубления преддверия полости рта в области зубов и установленных дентальных имплантатов, устранения и профилактики рецессий десны. Среди пациентов было 19 женщин ($73\pm 29\%$ из 26 человек) и 7 мужчин ($27\pm 9\%$ из 26 человек) в возрасте от 18 до 64 лет. В ходе операции выполнен забор свободного десневого трансплантата с твердого неба, приводящий к формированию открытой раневой поверхности.

В исследование не включены пациенты в возрасте до 18 лет, с неудовлетворительной гигиеной полости рта и воспалительными заболеваниями пародонта, с инвалидностью, злоупотребляющие алкоголем и курящие, с психическими отклонениями, с декомпенсированной сопутствующей патологией и онкологическими заболеваниями, беременные и кормящие женщины.

После хирургического лечения были сформированы две группы пациентов в соответствии с послеоперационным методом ведения раневой поверхности в области донорской зоны на слизистой оболочке твердого неба: группа сравнения ($n=13$), где практиковался традиционный способ (рана заживала вторичным натяжением); основная группа ($n=13$) — применялся разработанный способ активации регенерации тканей раневой поверхности слизистой



а



б

Рис. 1. Световое воздействие на ткани раневой поверхности излучением: а — с длиной волны 660 нм; б — с длиной волны 400 нм

Таблица 1

Параметры светового воздействия

Длина волны, нм	Плотность энергии, Дж/см ²	Плотность мощности, Вт/см ²	Продолжительность воздействия, с
660	7,5	0,2	37–38
400	7,5	0,1	75

оболочки полости рта с использованием метода ФДТ (патент РФ № RU 2775939 C1) [19].

В основной группе пациентов при контрольном осмотре на первые послеоперационные сутки проводилась процедура фотодинамической терапии при предварительном нанесении фотосенсибилизатора «Гелиофор» (ООО «Лазер-медцентр», Россия) с экспозицией 30 мин. Световое воздействие осуществлялось (рис. 1) с использованием аппарата фототерапевтического светодиодного АФС «Гармония» (ООО «Лазер-медцентр», Россия), параметры которого представлены в таблице 1.

Клиническое течение восстановления тканей раневой поверхности слизистой оболочки твердого неба изучали по разработанной балльной системе оценки клинических параметров. С помощью анкетирования, с учетом субъективных болевых ощущений пациентов, была оценена выраженность болевого

синдрома по шкале от 1 до 10 баллов (табл. 2). Визуально проведена оценка следующих клинических признаков раневой поверхности: наличие отека, гиперемии, кровоточивости и размер дефекта. Результаты в баллах регистрировались на 3, 7 и 14-е послеоперационные сутки.

С целью изучения динамики местного воспалительного процесса была проанализирована интенсивность свободнорадикального окисления и активность общей антиоксидантной системы в полости рта у пациентов на основании биохимического исследования субстрата ротовой жидкости. Смешанную слюну забирали до проведения манипуляций, на 3, 7 и 14-е послеоперационные сутки. При биохимическом исследовании определены параметры индуцированной биохемиллюминесценции (индексы I_{max} и S, показатель Z), содержание молекулярных продуктов перекисного окисления липидов (диено-

Таблица 2

Индивидуальная регистрационная карта обследования пациента

Клинический параметр	Баллы
Интенсивность болевого синдрома (по визуальной аналоговой шкале)	От 0 до 10
Наличие отека слизистой оболочки раневой поверхности:	
отсутствует	0
незначительный	1
умеренный	2
выраженный	3
Наличие гиперемии слизистой оболочки раневой поверхности:	
отсутствует	0
незначительная	1
умеренная	2
выраженная	3
Кровоточивость раневой поверхности:	
отсутствует	0
умеренная при зондировании	1
сильная при зондировании	2
спонтанная	3
Сокращение размеров раневой поверхности:	
без изменений	0
незначительное	1
на 1/3 от изначального размера	2
на 1/2 от изначального размера	3
на 2/3 от изначального размера	4
полная эпителизация раневой поверхности	5

Таблица 3

**Интенсивность клинических проявлений восстановления тканей донорской области
в послеоперационном периоде, баллы**

Клинический параметр	Этап послеоперационного периода	Значение клинической характеристики, Me [МКИ]	
		Группа сравнения	Основная группа
Болевой синдром в области раневой поверхности	3-и сутки	8,00 [7,00; 8,00]	2,50 [1,00; 5,00]**
	7-е сутки	5,00 [4,00; 5,00]	1,00 [0,00; 1,00]**
	14-е сутки	1,00 [0,00; 1,00]*	0,00 [0,00; 0,00]*, **
Отек слизистой оболочки раневой поверхности	3-и сутки	3,00 [3,00; 3,00]	0,00 [0,00; 2,00]**
	7-е сутки	2,00 [2,00; 2,00]	0,00 [0,00; 1,00]**
	14-е сутки	0,00 [0,00; 0,00]*	0,00 [0,00; 1,00]
Гиперемия слизистой оболочки раневой поверхности	3-и сутки	3,00 [3,00; 3,00]	1,50 [0,00; 2,00]**
	7-е сутки	2,00 [2,00; 2,00]	1,00 [0,00; 1,00]**
	14-е сутки	1,00 [1,00; 1,00]*	0,00 [0,00; 0,00]*, **
Кровоточивость раневой поверхности	3-и сутки	2,00 [2,00; 2,00]	0,00 [0,00; 0,00]**
	7-е сутки	1,00 [1,00; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]**
	14-е сутки	0,00 [0,00; 0,00]*	0,00 [0,00; 0,00]
Уменьшение размера раневой поверхности	3-и сутки	0,00 [0,00; 0,00]	1,00 [1,00; 2,00]**
	7-е сутки	2,00 [1,00; 2,00]	4,00 [3,00; 4,00]**
	14-е сутки	4,00 [3,00; 4,00]*	5,00 [4,00; 5,00]*, **

Примечания: * — статистически значимо относительно значения на 3-и сутки внутри группы ($p \leq 0,0016$ в перерасчете на множественные сравнения); ** — статистически значимые различия относительно аналогичного значения в группе сравнения ($p \leq 0,05$).

вые и триеновые конъюгаты, ДК и ТК), оснований Шиффа (ОШ) и коэффициент K_0 , отражающий направленность процессов окисления.

Протоколы хирургического вмешательства и послеоперационного ведения ран, а также диагностические методы исследования обсуждались с пациентами и применялись только при подписании ими информированного добровольного согласия. Проведение клинического исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № 14 от 17.07.2019).

Статистический анализ выполнен с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Формальная проверка соответствия выборок нормальному распределению осуществлялась при

помощи теста Шапиро–Уилка. В случае соответствия выборок генеральной совокупности нормальному распределению описание количественных данных проводили с помощью значения среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (δ), а для оценки статистической значимости результатов исследований для малых выборок использовали t -критерий Стьюдента. Если же часть данных не подчинялась нормальному распределению, тогда количественные данные описывали с помощью медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей и использовали непараметрические критерии Фридмана, Уилкоксона, Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса. Качественные данные представлены в виде процентной доли и стандартного отклонения процентной доли. описа-

ние полуколичественных данных (порядковые переменные) проведено с помощью медианы (Me), 25-го и 75-го процентилей. Достоверными считались различия при уровне значимости $p \leq 0,05$. Для устранения эффекта множественных сравнений применялась поправка Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В своем единстве признаки, характеризующие интенсивность клинических проявлений восстановления тканей раневой поверхности в области донорской зоны на слизистой оболочке твердого неба, у пациентов в группе сравнения были выражены сильнее, чем в основной группе, где использовался метод двухволновой ФДТ (табл. 3).

На 3-и сутки пациенты в группе сравнения отмечали возникновение интенсивной боли в области раневой поверхности в спокойном состоянии, которая постепенно снижалась через неделю до умеренно выраженной в основном при приеме пищи и исчезала к 14-м суткам ($p \leq 0,0016$ в перерасчете на множественные сравнения). В основной группе интенсивного болевого синдрома пациенты не отмечали.

В течение всего послеоперационного периода у 7 пациентов в основной группе ($54 \pm 14\%$ из 13 человек) отсутствовал отек на фоне выраженной регрессии гиперемии в области раневой поверхности. На 14-е сутки полнокровия мягких тканей в данной группе не определялось, в отличие от группы сравнения — там наблюдались статистически значимые остаточные незначительные явления гиперемии в области раневой поверхности ($p \leq 0,0016$ в перерасчете на множественные сравнения), сопровождающейся набуханием и увеличением объема гиперемизованного участка тканей за счет повышенного лимфообразования и пропитывания жидкости сквозь стенку капилляров, что привело к сохранению отека в области раневой поверхности.

Особое внимание в раннем послеоперационном периоде было уделено динамике клинического параметра кровоточивости тканей в области раневой поверхности, которая встречалась только у пациентов в группе сравнения. Спонтанных кровотечений или кровотечений угрожающего характера выявлено не было. Отсутствие кровоточивости раневой поверхности в течение всего послеоперационного периода у пациентов в основной группе связано с образованием фотокоагуляционной пленки на ее поверхности [20] и формированием плотной грануляционной ткани без воспалительных явлений, что обеспечивало гемостатический эффект однократного фотодинамического воздействия двухволновым последовательным излучением.

Клинический параметр изменения размера раневого дефекта в основной группе отличался от данных группы сравнения и был статистически значимым

во все сроки наблюдения ($p \leq 0,05$). Высокая интенсивность сокращения раневой поверхности на твердом небе отмечена у пациентов в основной группе, где на 3-и сутки наблюдалось незначительное уменьшение дефекта за счет наплыва эпителия по краям раны. Статистически значимая полная эпителизация раневых поверхностей происходила у 6 пациентов ($46 \pm 14\%$ из 13 человек) в основной группе на 14-е сутки ($p \leq 0,0016$ в перерасчете на множественные сравнения). В группе сравнения дефект сохранялся у 12 пациентов ($92 \pm 7\%$ из 13 человек).

Сравнительный анализ результатов изучения динамики клинического течения восстановления тканей раневой поверхности слизистой оболочки твердого неба в группах исследования показал преимущество использования метода двухволновой ФДТ перед традиционным способом ведения ран. Однократное фотодинамическое воздействие способствовало активной эпителизации раневой поверхности за счет выраженного гемостатического эффекта и интенсивного сокращения ее в размерах. Однако не стоит выпускать из внимания протекающие в норме в полости рта у пациентов свободнорадикальные процессы, изучение динамики которых может служить объективным параметром течения местного воспаления в послеоперационном периоде.

В группе сравнения во все реперные сроки значения индекса I_{max} превышали физиологическую норму, что свидетельствовало о высокой активности процессов свободнорадикального окисления в ротовой жидкости пациентов, в том числе к моменту клинического выздоровления (рис. 2). В основной группе индекс I_{max} постепенно снижался с незначительным повышением на 14-е сутки, но оставался ниже нормального значения. Параллельно с индексом I_{max} изменялось содержание свободных радикалов в субстрате ротовой жидкости, характеризующееся показателем светосуммы за 30 с, — индекс S хемилюминограммы (рис. 3). Это говорило о способности компонентов антиоксидантной системы защиты к удерживанию свободнорадикальных процессов на низком уровне в основной группе, что оказывало благоприятное влияние на течение раневого процесса.

Однако уровень активности общей антиоксидантной системы, соответствующий показателю Z , в раннем послеоперационном периоде был снижен в обеих группах (рис. 4). В дальнейшем он возрастал до физиологической нормы к 7-м суткам и падал к 14-м. Стоит отметить, что с учетом высоких значений индексов I_{max} и S в группе сравнения относительно данных до оперативного вмешательства и в основной группе это говорило о превышении генерации свободных радикалов над работой общей антиоксидантной системы вследствие ее угнетенного состояния.

Изменению параметров хемилюминограммы соот-

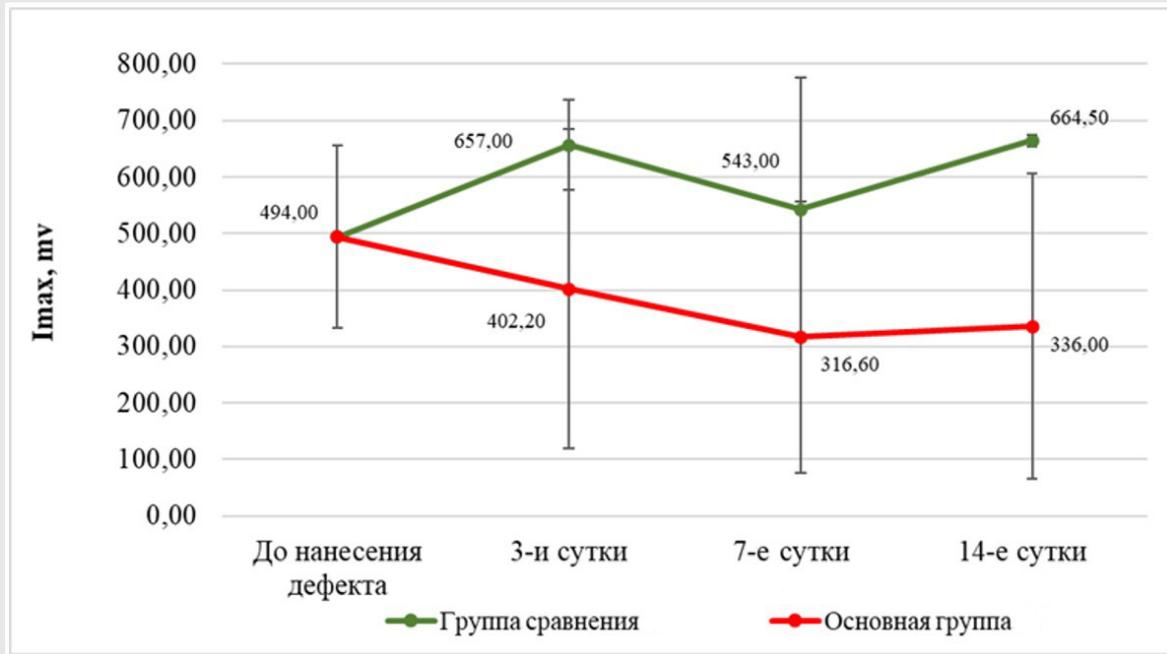


Рис. 2. Динамика значения ($M \pm \delta$) индекса I_{max} в группах пациентов ($p \leq 0,05$)

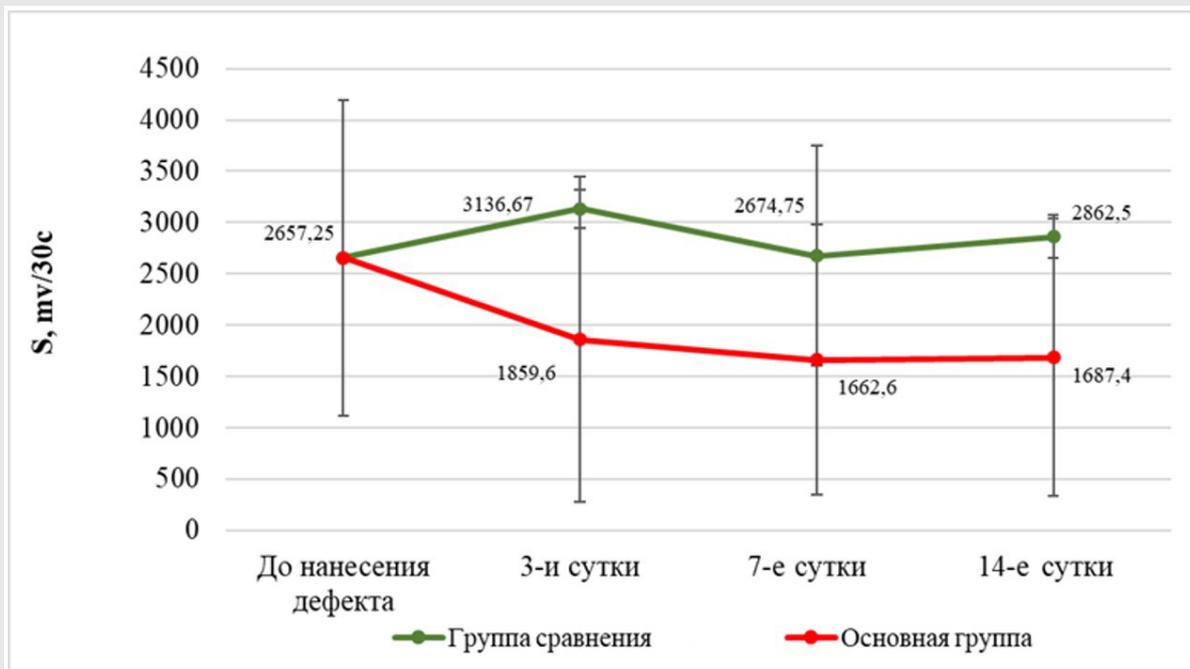


Рис. 3. Динамика значения ($M \pm \delta$) индекса S в группах пациентов

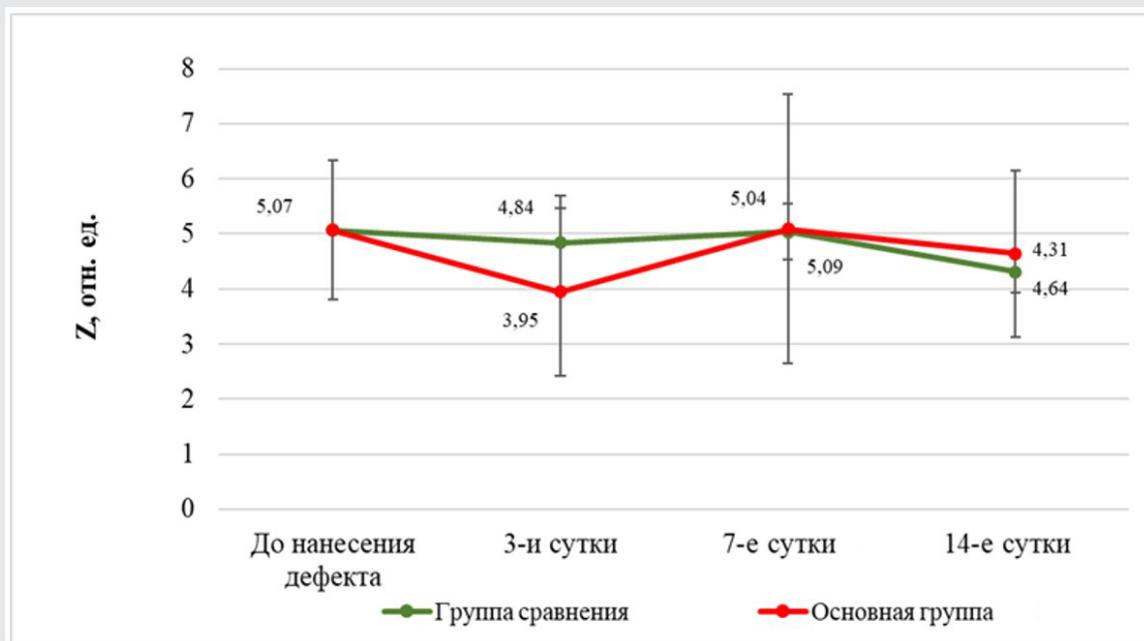


Рис. 4. Динамика значения (M±δ) параметра Z в группах пациентов

Таблица 4

Значение (Me[МКИ]) уровня содержания молекулярных продуктов перекисного окисления в ротовой жидкости у пациентов

Показатель	Этап послеоперационного периода	Значение показателя	
		Группа сравнения	Основная группа
ДК, отн. ед.	До оперативного вмешательства	0,19 [0,17; 0,19]	
	3-и сутки	0,25 [0,18; 1,14]	0,16 [0,16; 0,18]
	7-е сутки	0,19 [0,19; 0,98]	0,20 [0,16; 0,21]
	14-е сутки	0,16 [0,14; 0,19]	0,16 [0,16; 0,17]
ТК, отн. ед.	До оперативного вмешательства	0,06 [0,03; 0,08]	
	3-и сутки	0,16 [0,06; 17,79]	0,09 [0,08; 0,12]
	7-е сутки	0,12 [0,04; 2,59]	0,13 [0,09; 0,19]
	14-е сутки	0,11 [0,06; 0,16]	0,10 [0,08; 0,10]
ОШ, отн. ед.	До оперативного вмешательства	3,62 [2,79; 3,89]	
	3-и сутки	6,45 [2,22; 408,84]	15,18 [13,15; 16,97]
	7-е сутки	9,00 [4,57; 12,14]	19,80 [12,94; 20,39]
	14-е сутки	11,17 [8,45; 13,88]	6,96 [5,26; 12,29]

Таблица 5

Значение (Me[МКИ]) индекса Ко в ротовой жидкости у пациентов

Этап послеоперационного периода	Значение Ко, отн. ед.	
	Группа сравнения	Основная группа
До оперативного вмешательства	13,30 [11,29; 16,46]	
3-и сутки	14,02 [6,07; 29,01]	49,97 [41,55; 58,73]*
7-е сутки	18,91 [5,84; 28,93]	56,11 [39,74; 59,38]
14-е сутки	40,75 [34,59; 46,90]	26,59 [21,48; 43,85]

* — статистически значимо относительно аналогичного значения в группе сравнения ($p \leq 0,05$).

ветствовали слюварные уровни молекулярных продуктов перекисного окисления липидов. Динамика содержания ДК и ТК в субстрате ротовой жидкости имела регрессивный характер в обеих группах от 3-х к 14-м суткам (табл. 4). Однако на 7-е сутки в основной группе наблюдалось повышение их слюварного уровня на фоне низких значений I_{max} и S. Следовательно, количество первичных молекулярных продуктов, образующихся на стадии продолжения реакционной цепи процесса перекисного окисления, контролировалось высокофункциональными компонентами антиоксидантной системы защиты, о чем свидетельствовал высокий показатель Z, отражающий уровень их активности.

Динамика содержания конечных продуктов перекисного окисления липидов, ОШ, зависела от особенностей реагирования первичных продуктов. В группе сравнения содержание ОШ плавно возрастало к 14-м суткам и достигло значения выше физиологической нормы, что говорило о нарушении клеточного метаболизма посредством прогрессирования перекисного окисления липидов мембранных структур в поздние фазы раневого процесса, что во многом способствовало увеличению продолжительности восстановительного периода.

В основной группе также было отмечено возрастание уровня ОШ, но только до 7-х суток, а на 14-е показатель снизился и оставался в 2 раза ниже данных группы сравнения. Уменьшение содержания ОШ в субстрате ротовой жидкости к моменту клинического выздоровления говорило об отсутствии активных процессов перекисного окисления липидов мембран.

В зависимости от уровней молекулярных продуктов перекисного окисления липидов происходили изменения коэффициента Ко в установленные сроки исследования (табл. 5).

В частности, его повышение в группе сравнения на 14-е сутки соответствовало высокому уровню ко-

нечных молекулярных продуктов липопероксидации мембран относительно данных основной группы, что указывало на повышение интенсивности свободно-радикальных реакций при традиционном методе ведения ран. В основной группе наблюдалась иная тенденция коэффициента Ко — к снижению на 14-е сутки. На фоне уменьшения содержания ОШ и остающегося без изменений уровня первичных продуктов это свидетельствовало о снижении интенсивности процессов липопероксидации в результате восстановившейся работы общей антиоксидантной системы, что мы связываем с использованием двухволновой ФДТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании анализа динамики клинического течения восстановления тканей раневой поверхности слизистой оболочки твердого неба подтверждена высокая эффективность использования двухволновой фотодинамической терапии по сравнению с традиционным способом. Он может служить методом выбора в клинике хирургической стоматологии при ведении обширных открытых раневых поверхностей без нарушения про-антиоксидантного баланса в полости рта пациента.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Плехова Н.Г., Королев Д.В., Шуматов В.Б. Молекулярные компоненты, иммунные и стволовые клетки в регенерации мягких тканей. *Acta Biomedica Scientifica* 2024; 9(1): 73–84, <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.1.8>. Plekhova N.G., Korolev D.V., Shumatov V.B. Molecular components, immune and stem cells in soft tissue regeneration. *Acta*

Biomedica Scientifica 2024; 9(1): 73–84, <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.1.8>.

2. Верещагина О.В. Плазматерапия в стоматологии — метод применения аутоплазмы для биологической стимуляции регенерации тканей. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации* 2023; 1: 40–47. Vereshchagina O.V. Plasma therapy in dentistry is a method of using autoplasm for biological stimulation of tissue regeneration. *Zdravookhranenie Yugry: opyt i innovatsii* 2023; 1: 40–47.

3. Дурново Е.А., Галкина Е.С., Орлинская Н.Ю., Квашнина М.С., Сопина А.Ю. Синергия аутогенных и ксеногенных трансплантатов при устранении дефицита прикрепленной кератинизированной десны: гистологическое и иммуногистохимическое исследование. *Пародонтология* 2024; 29(1): 35–44, <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-843>. Durnovo E.A., Galkina E.S., Orlynskaia N.Yu., Kvashnina M.S., Sopina A.Yu. Histological and immunohistochemical analysis of autografts and xenografts synergy in rectifying attached keratinized gingiva deficiency. *Parodontologiya* 2024; 29(1): 35–44, <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-843>.

4. Гусейнов Р.З., Иорданишвили А.К. Лечение рваной раны слизистой оболочки твердого неба у ребенка. *Cathedra-Kafedra. Stomatologicheskoe obrazovanie* 2021; 76: 50–51. Huseynov R.Z., Iordanishvili A.K. Treatment of the turned wound of the mural cover of the heavy sky in the child. *Cathedra-Kafedra. Stomatologicheskoe obrazovanie* 2021; 76: 50–51.

5. Дурново Е.А., Воробьева А.В., Беспалова Н.А., Клочков А.С., Марочкина М.С., Шашурина С.В. Диагностические возможности динамики лактоферрина ротовой жидкости для оценки течения раннего послеоперационного периода при оперативных вмешательствах в полости рта. *Медицинский альманах* 2012; 2: 242–246. Durnovo E.A., Vorobieva A.V., Bepalova N.A., Klochkov A.S., Marochkina M.S., Shashurina S.V. The diagnostic potentials of the dynamics of lactoferrin of oral liquid for the assessment of the course of the early postoperative period in case of operative intervention in mouth cavity. *Medicinskij al'manah* 2012; 2: 242–246.

6. Крюков А.А. Аллергия в стоматологической практике. *Молодежный инновационный вестник* 2022; 11(51): 436–439. Kryukov A.A. Allergy in dental practice. *Molodezhnyy innovatsionnyy vestnik* 2022; 11(51): 436–439.

7. Hosseinpour S., Tunér J., Fekrazad R. Photobiomodulation in oral surgery: a review. *Photobiomodul Photomed Laser Surg* 2019; 37(12): 814–825, <https://doi.org/10.1089/photob.2019.4712>.

8. Малиновская С.Л., Другова О.В., Борзиков В.В., Баврина А.П. Фотобиомодуляция как альтернативный подход к коррекции физиологически измененных состояний живой ткани. *Медицинский альманах* 2021; 4: 6–18. Malinovskaya S.L., Drugova O.V., Borzikov V.V., Bavrina A.P. Photobiomodulation as an alternative approach to correction of physiologically changed states of living tissue. *Medicinskij al'manah* 2021; 4: 6–18.

9. Mosaddad S.A., Namanloo R.A., Aghili S.S., Maskani P., Alam M., Abbasi K., Nouri F., Tahmasebi E., Yazdani M., Tebyaniyan H. Photodynamic therapy in oral cancer: a review of clinical studies. *Med Oncol* 2023; 40(3): 91, <https://doi.org/10.1007/s12032-023-01949-3>.

10. Chen T., Yang D., Lei S., Liu J., Song Y., Zhao H., Zeng X., Dan H.,

Chen Q. Photodynamic therapy—a promising treatment of oral mucosal infections. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2022; 39: 103010, <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.103010>.

11. Филоненко Е.В., Григорьевых Н.И., Иванова-Радкевич В.И. Фотодинамическая терапия при раке кожи лица, развившегося в зоне предшествующей лучевой терапии (клиническое наблюдение). *Biomedical Photonics* 2021; 10(2): 42–50, <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-2-42-50>. Filonenko E.V., Grigoryevykh N.I., Ivanova-Radkevich V.I. Photodynamic therapy for facial skin cancer developed in the zone of previous radiotherapy (clinical case). *Biomedical Photonics* 2021; 10(2): 42–50, <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-2-42-50>.

12. Лосев Ф.Ф., Кречина Е.К., Иванова Е.В., Кукса Е.Ю. Оценка состояния микрогемодинамики в тканях пародонта при лечении хронического генерализованного пародонтита с применением фотодинамической терапии. *Клиническая стоматология* 2023; 26(1): 68–72, https://doi.org/10.37988/1811-153X_2023_1_68. Losev F.F., Krechina E.K., Ivanova E.V., Kuksa E.Yu. Assessment of microhemodynamics in periodontal tissues during treatment of chronic generalized periodontitis with photodynamic therapy. *Klinicheskaya stomatologiya* 2023; 26(1): 68–72, https://doi.org/10.37988/1811-153X_2023_1_68.

13. Абидова А.Д., Цеомашко Н.Е., Абдухаликова Н.Ф., Ирискулов Б.У. Применение коллагеновых пленок с включенным ex situ псораленом для фотодинамической терапии гнойных ран. *Universum: химия и биология* 2020; 11-1: 6–11. Abidova D., Tseomashko N.E., Abdukhalikova N.F., Iriskulov B.U. Application of collagen films with ex situ incorporated psoralen in photodynamic therapy of purulent wounds. *Universum: khimiya i biologiya* 2020; 11-1: 6–11.

14. Юсупов Ж.К., Абдуллажанов Б.Р. Теоретические и практические аспекты фотодинамической терапии длительно незаживающих гнойных ран мягких тканей (обзор литературы). *Re-Health Journal* 2021; 1: 181–186, <https://doi.org/10.24411/2181-0443/2021-10032>. Yusupov Zh.K., Abdullazhanov B.R. Theoretical and practical aspects of photodynamic therapy of long-term non-healing purulent wounds of soft tissues (literature review). *Re-Health Journal* 2021; 1: 181–186, <https://doi.org/10.24411/2181-0443/2021-10032>.

15. Minagawa E., Yamauchi N., Taguchi Y., Umeda M. Photodynamic reactions using high-intensity red LED promotes gingival wound healing by ROS induction. *Sci Rep* 2023; 13(1): 17081, <https://doi.org/10.1038/s41598-023-43966-2>.

16. Andisheh-Tadbir A., Yaghoubi A., Tanideh N., Mardani M. The effect of indocyanine green-mediated photodynamic therapy in healing of experimentally induced oral mucosal traumatic ulcer in rat. *Lasers Med Sci* 2021; 36(3): 611–618, <https://doi.org/10.1007/s10103-020-03096-x>.

17. Дурново Е.А., Конторщикова К.Н., Шахова М.А., Соловьева А.Г., Тараканова В.А., Галкина Е.С. Окислительно-восстановительный потенциал тканей раневой поверхности слизистой оболочки полости рта при фотодинамическом воздействии. *Стоматология* 2021; 100(4): 7–15, <https://doi.org/10.17116/stomat20211000417>. Durnovo E.A., Kontorshhikova K.N., Shakhova M.A., Soloveva A.G., Tarakanova V.A., Galkina E.S. Oxidation-reduction potential of tissues of the oral mucosal wound surface under the photodynamic action. *Stomatologiya* 2021; 100(4): 7–15, <https://doi.org/10.17116/stomat20211000417>.

18. Дурново Е.А., Тараканова В.А., Шахова М.А., Перетьягин П.В., Дурново С.А. Анализ функционального состояния микроциркуляторного русла в течении раневого процесса слизистой оболочки полости рта при применении двухволновой фотодинамической терапии: доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник* 2023; 30(4): 84–95, <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-4-84-95>. Durnovo E.A., Tarakanova V.A., Shakhova M.A., Peretyagin P.V., Durnovo S.A. Examination of the microvasculature during wound process of the oral mucosa when using dual-wavelength photodynamic therapy: a pre-clinical experimental randomized study. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik* 2023; 30(4): 84–95, <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-4-84-95>.

19. Дурново Е.А., Шахова М.А., Орлинская Н.Ю., Кириллин М.Ю., Тараканова В.А., Дурново С.А. Способ активации регенерации тканей раневой поверхности слизистой оболочки полости рта. Патент РФ 2775939. 2022. Durnovo E.A., Shakhova M.A., Orlińska N. Ju., Kirillin M. Ju., Tarakanova V.A., Durnovo S.A. *Method for activating tissue regeneration of the wound surface of the oral mucosa*. Patent RU 2775939. 2022.

20. Каштанова М.С., Морозова Н.С., Беньягуева В.Э., Крылова Е.Н. Эффективность антимикробной фотодинамической терапии при лечении заболеваний пародонта у детей с церебральным параличом. *Интернаука* 2021; 11–1: 30–33. Kashtanova M.S., Morozova N.S., Ben'yagueva V.E., Krylova E.N. Effectiveness of antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of periodontal diseases in children with cerebral palsy. *Internauka* 2021; 11–1: 30–33.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Е.А. Дурново, д.м.н., профессор, директор Института стоматологии, заведующий кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

В.А. Тараканова, к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

А.И. Корсакова, к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

А.С. Ключков, к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Д.Ю. Воронцова, ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Тараканова Валентина Александровна, e-mail: vall.1993@list.ru

ОСОБЕННОСТИ БАЗЫ ДАННЫХ ДЛЯ ОБУЧЕНИЯ НЕЙРОСЕТИ КЛАССИФИКАЦИИ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ

УДК 616.5-006.04-004.8-07

3.1.23 — дерматовенерология

Поступила 29.10.2024

К.А. Ускова¹, В.И. Дардык², О.Е. Гаранина¹, И.Е. Синельников³, С.В. Гамаюнов⁴, И.В. Самойленко⁵,
Д.Г. Лучинина⁶, А.М. Миронычева¹, Я.Л. Степанова¹, И.А. Клеменова¹, И.Л. Шливко¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород;

²ООО «АИМЕД», Москва;

³ООО «Меланома Юнит», Москва;

⁴ГАУЗ НО «НИИ клинической онкологии "Нижегородский областной клинический онкологический диспансер"», Нижний Новгород;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва;

⁶ГБУ Республики Марий Эл «Республиканский кожно-венерологический диспансер», Йошкар-Ола

Цель исследования — определить ключевые характеристики базы данных для обучения нейросети, которые влияют на последующую чувствительность и специфичность работы нейросети.

Материалы и методы. Была создана база верифицированных изображений новообразований кожи для обучения нейросети с целью внедрения в широкомасштабное скрининговое обследование. На первом этапе была создана база данных для обучения нейросети классификации изображений новообразований кожи — нейросеть классификации а. В период с 2017 по 2019 г. собрано 7680 цифровых изображений от 6892 пациентов с верифицированными диагнозами: 5316 (55,53%) подтверждены патоморфологическим исследованием, 2364 (44,47%) — клинически и дерматоскопическим исследованием. Был создан датасет, содержащий 6000 верифицированных клинических изображений новообразований кожи, 1680 изображений составили тестовую выборку для анализа эффективности модели. Показатели эффективности нейросети классификации: чувствительность 70,47%, специфичность 79,86%, диагностическая точность 74,68%. В связи с низкими показателями чувствительности и специфичности был проведен дополнительный раунд обучения, разработаны методы контроля качества изображения, созданы нейросеть детекции и нейросеть классификации б.

Результаты и обсуждение. Нейросеть, обученная на верифицированном наборе клинических изображений доброкачественных и злокачественных новообразований кожи и прошедшая раунды обучения, работает с чувствительностью 85,32–86,97%, специфичностью 87,59–88,92%, что превышает чувствительность и специфичность диагностики новообразований кожи врачами неонкологических специальностей при обследовании невооруженным глазом и позволяет использовать данный метод для популяционного скрининга.

Заключение. Использование искусственного интеллекта в качестве помощника врача предъявляет достаточно высокие требования к параметрам работы нейросети. Механическое обучение, даже на большом объеме верифицированных данных, не позволило достичь желаемых результатов. Последовательная работа по улучшению параметров заключалась в проведении дополнительного раунда обучения, разработке методов контроля качества изображения, создании нейросети детекции и нейросети классификации б. В результате обученная нейросеть работает с чувствительностью 85,32–86,97%, специфичностью 87,59–88,92%, что позволило использовать ее в качестве инструмента для популяционного скрининга.

Ключевые слова: нейросеть; искусственный интеллект; датасет; новообразования кожи; опухоли кожи.

FEATURES OF A DATABASE FOR TRAINING A NEURAL NETWORK FOR SKIN LESION CLASSIFICATION

K.A. Uskova¹, V.I. Dardyk², O.E. Garanina¹, I.E. Sinelnikov³, S.V. Gamayunov⁴, I.V. Samoilenko⁵, D.G. Luchinina⁶, A.M. Mironycheva¹, Ya.L. Stepanova¹, I.A. Klemenova¹, I.L. Shlivko¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²"AIMED", Moscow;

³"Melanoma Unit", Moscow;

⁴Research Institute of Clinical Oncology, Nizhny Novgorod Regional Clinical Cancer Center, Nizhny Novgorod;

⁵National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow;

⁶Republican Dermatovenerologic Dispensary, Yoshkar-Ola

Objective. To identify the key characteristics of a database for neural network training that influence the sensitivity and specificity of the network's performance.

Materials and Methods. A database of verified skin neoplasm images was created for training a neural network aimed at large-scale screening implementation. During the first stage, a dataset for training a neural network for skin neoplasm classification (Neural Network A) was developed. Between 2017 and 2019, 7680 digital images from 6892 patients with verified diagnoses were collected: 5316 cases (55.53%) were confirmed by pathomorphological examination, and 2364 cases (44.47%) were verified clinically and using dermatoscopy. The dataset included 6000 verified clinical images of skin neoplasms for training and 1680 images for testing model efficiency.

The initial model demonstrated sensitivity of 70.47%, specificity of 79.86%, and diagnostic accuracy of 74.68%. Due to these suboptimal results, an additional training round was conducted, new image quality control Methods were developed, and detection and classification neural networks (Neural Network B) were created.

Results and discussion. The neural network, trained on a verified set of clinical images of benign and malignant skin neoplasms and subjected to additional training rounds, achieved sensitivity of 85.32–86.97% and specificity of 87.59–88.92%. These performance metrics exceed the diagnostic accuracy of non-oncological specialists using unaided visual examination, making this method suitable for population-wide screening.

Conclusion. Using artificial intelligence as a physician's assistant imposes high requirements on neural network performance. Mechanical training on a large volume of verified data alone did not achieve the desired results. Consistent improvement included additional training rounds, development of image quality control Methods, and the creation of detection and classification neural networks (Neural Network B). As a result, the trained neural network now operates with sensitivity of 85.32–86.97% and specificity of 87.59–88.92%, enabling its use as a tool for population screening.

Key words: neural network; artificial intelligence; dataset; skin neoplasms; skin tumors.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время искусственный интеллект (ИИ) стремительно интегрируется в сферу медицины, открывая новые возможности для диагностики и лечения заболеваний [1–3]. Президентом РФ поставлена задача обеспечения использования результатов медицинских исследований, проводимых с применением технологий ИИ, в клинических рекомендациях

и системе обязательного медицинского страхования в целях перехода к перспективной модели предоставления медицинских услуг [4].

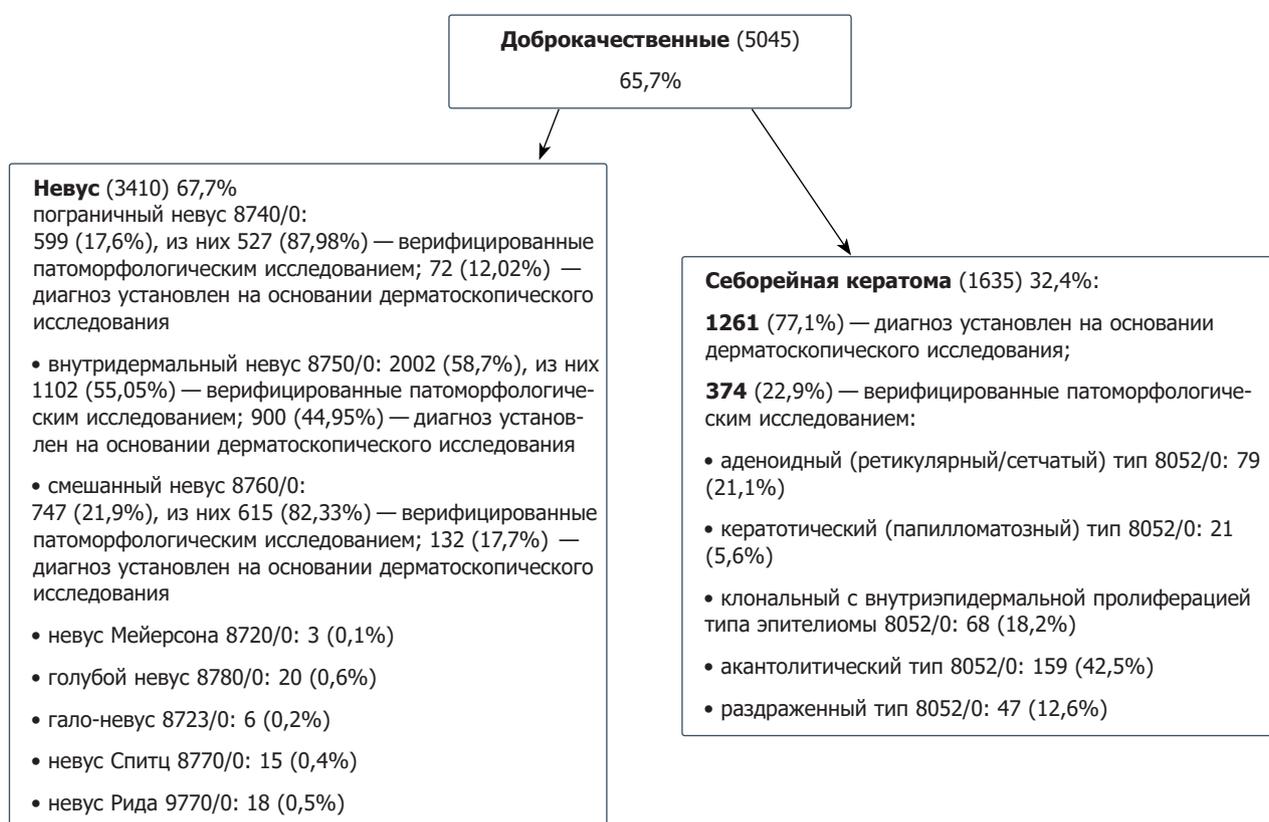
Основное отличие систем ИИ заключается в их способности к обучению на множестве примеров. Благодаря способности анализировать огромные объемы данных, ИИ может существенно повысить точность медицинских назначений и рекомендаций, минимизируя риск врачебных ошибок. Эта технологическая революция не только улучшает качество медицинских

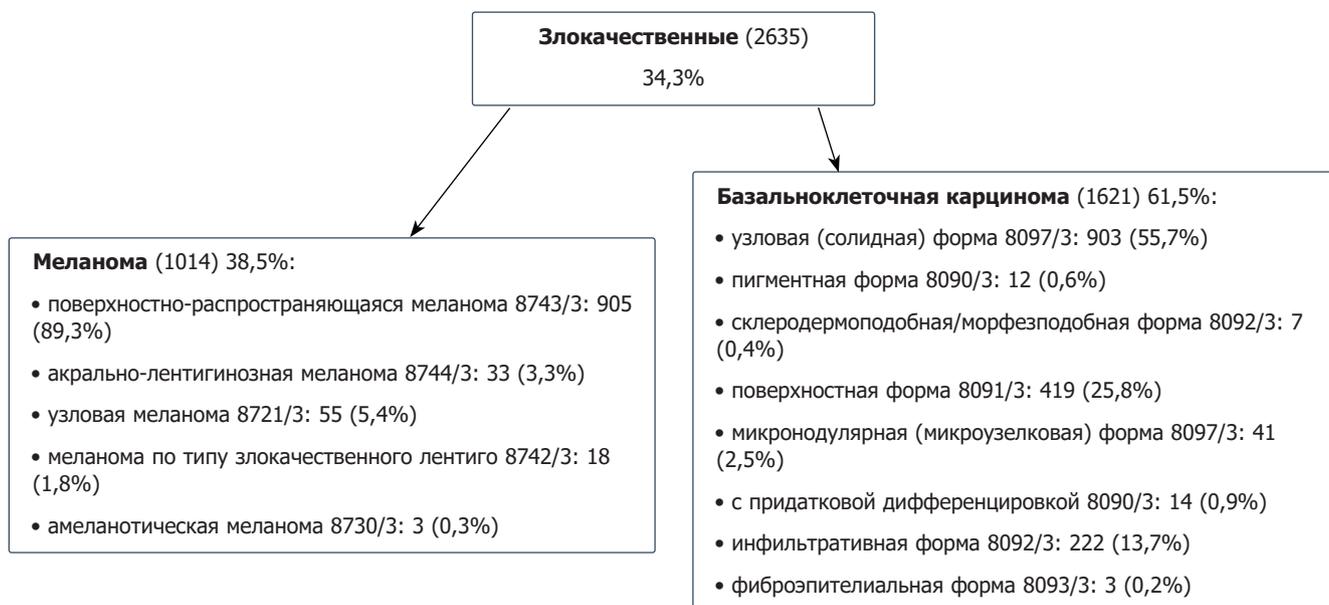
услуг, но и значительно повышает эффективность работы врачей [5–10]. Ключевым элементом любой интеллектуальной системы диагностики, без которого невозможно ее обучение, является база данных. Эта база представляет собой множество снимков или образцов, используемых для обучения системы. Она должна быть достаточной по объему и содержать верифицированные материалы, отобранные квалифицированными специалистами. Качественная база данных играет решающую роль в обеспечении точности и надежности алгоритмов машинного обучения. Чем больше данных, тем лучше система способна выявлять закономерности. Однако не только объем имеет значение — критически важна и их репрезентативность. Таким образом, создание и поддержание качественной базы данных — основа для успешного функционирования интеллектуальных систем диагностики [11–13].

Цель исследования — определить ключевые характеристики базы данных для обучения нейросети, которые влияют на последующую чувствительность и специфичность работы нейросети.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе перед нами стояла задача формирования верифицированного датасета для первичного обучения нейросети классификации изображений новообразований кожи — нейросети классификации а (НСКа). В создании верифицированного датасета приняли участие квалифицированные медицинские специалисты 5 клинических центров (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; ГАОУЗ НО НИИКО «НОКОД»; ООО «Меланома Юнит», ГБУ РМЭ РКВД; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). База клинических цифровых фотографий была собрана с 2017 по 2019 г. Всего в исследование было включено 6892 пациента с верифицированным диагнозом новообразования кожи, получено 7680 цифровых изображений. При этом диагнозы 5316 новообразований (55,53%) были подтверждены патоморфологическим исследованием (ПМИ) (см. рисунок), диагнозы 2364 новообразований (44,47%) установлены клинически и с использованием дерматоско-





Клинико-морфологическая классификация новообразований, использованных в процессе обучения нейросети

пического исследования (дерматоскоп HEINE DELTA 20). При получении клинических и дерматоскопических изображений использован цифровой фотоаппарат Canon EOS 750D (EF-S 60 mm f/2.8 Macro USM), а также другие аналогичные устройства. Фотографии были зашифрованы согласно разработанному алгоритму шифрования изображений и хранились на облачном хранилище данных «Яндекс Диск». ПМИ проводилось методом инцизионной и/или эксцизионной биопсии с традиционной окраской гематоксилином и эозином.

Набор данных был создан из 4 нозологических единиц (невус, себорейная кератома, базальноклеточный рак кожи (БКРК), меланома) в равных пропорциях, на которые в базе имелось клиническое, дерматоскопическое изображение соответствующего качества и патоморфологическое заключение.

Для формирования датасета кейсами доброкачественных новообразований, не подтвержденными ПМИ, были выделены дерматоскопические критерии (невус, себорейная кератома).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Был создан датасет, содержащий 7680 верифицированных клинических изображений новообразований кожи. Получено свидетельство о регистрации базы данных изображений и результатов диагностирования новообразований на кожных покровах (RU 2021620654, заявл. 09.02.2021; опубл. 07.04.2021).

На подготовленном датасете верифицированных изображений новообразований кожи (n=6000) прове-

дено обучение НСКа, а вторая часть изображений (n=1680) использована для анализа работы НСКа. Процесс обучения включал выбор архитектуры нейросети, настройку гиперпараметров, обучение и анализ обученной модели. В результате обучения была создана НСКа, способная классифицировать изображения с новообразованиями кожи по 4 нозологическим единицам (меланома, БКРК, себорейная кератома и невус).

Для определения показателей диагностической точности НСКа отобрано по 420 фотографий каждой нозологической формы (меланома, немеланомный рак кожи (НМРК), невус, себорейная кератома), подтвержденных ПМИ, из созданной базы изображений. Распределение данных внутри датасетов в соотношении «норма»/«патология» 50/50 (100 ЗНО + 100 ДНО) в соответствии с п. 6.5.2 ГОСТ Р 59921.5. Таким образом, для анализа нейросети использованы 1680 изображений, включая 840 изображений ЗНО, 840 — ДНО, 420 — невусов, 420 — себорейной кератомы, 420 — БКРК, 420 — меланомы. Изображения тестового датасета были загружены в программу нейросети с последующим получением ответов НСКа. Все ответы НСКа по каждому загруженному изображению были сопоставлены с его соответствующим патоморфологическим диагнозом.

На основе результатов матрицы ошибок рассчитывались показатели чувствительности, специфичности и диагностической точности.

$$\text{Чувствительность (Se)} = \frac{TP}{(TP + FN)} \cdot 100\% = \frac{630}{(630 + 264)} \cdot 100\% = 70,47\%$$

Специфичность (Sp) = $TN : (FP + TN) \cdot 100\% = 579 : (146 + 579) \cdot 100\% = 79,86\%$

Диагностическая точность (Ac) = $(TN + TP) : (TP + TN + FP + FN) \cdot 100\% = (630 + 579) : (630 + 579 + 146 + 264) \cdot 100\% = 74,68\%$

В результате анализа НСКа были выявлены недостаточные показатели чувствительности, специфичности и диагностической точности обученной модели. Особое внимание было уделено количеству ложноотрицательных результатов. Результаты указывали на необходимость дообучения НСКа и оптимизации модели перед ее широкомасштабным применением.

По итогам обучения НСКа была создана тестовая версия мобильного приложения. Данная версия имела примитивное строение с функцией приема изображения и его классификации по 4 нозологическим единицам. Версия получила распространение по QR-коду среди врачей ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. В исследовании приняли участие 55 врачей ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. В течение 8 мес было обследовано 3759 человек (пользователей) при проведении скрининга врачами, у которых получено 4694 изображения новообразований кожи. Критериями включения изображения являлись формат изображения JPEG или JPG, размер <10 Мб; съемка при равномерном бестеневом естественном рассеянном освещении; на снимках только один объект — «новообразование», которое должно быть сфокусировано и расположено в центральной части экрана, занимая значительную площадь изображения (более 30%), границы объекта должны быть полностью включены в снимок; изображение должно обладать достаточным уровнем резкости и детализации; размер новообразования должен быть более 5 мм.

Был проведен анализ относительно большого количества ошибок в работе НСКа:

- 1) отсутствие контроля качества изображений;
- 2) наличие посторонних объектов или артефактов на изображении;
- 3) маленький масштаб объекта новообразования относительно всего изображения.

Были разработаны методы контроля качества изображения для нейросети и для эксперта. Для нейросети: новообразование на изображении >67% площади всего изображения; размеры сторон анализируемого изображения >50 пикселей; исключение присутствия посторонних предметов; уровень резкости (минимально допустимое значение — 16); уровень освещенности (максимальное значение яркости — 232; минимальное значение яркости — 23). Для снимков с новообразованиями также установлены критерии включения, при соблюдении которых изображение проходило дальнейший анализ

нейросетью. Создана дополнительная нейросеть НСД. Для эксперта: создана рабочая веб-страница (веб-эксперт).

При несоблюдении условий включения изображение дальнейший анализ не проходило.

В связи с высокой частотой встречаемости гемангиом было принято решение обучить нейросеть распознаванию 5 различных нозологий. Был проведен дополнительный раунд обучения и создана НСКб, а также выделены 5 нозологий для классификации изображений с новообразованиями (невус, гемангиома, себорейная кератома, меланома, а также НМРК (БКРК и плоскоклеточный рак кожи (ПКРК)). Разработанная архитектура НСКб обучалась на подготовленном датасете верифицированных (n=6000) обучающей выборки (из n=7680) клинических изображений 4 нозологических единиц (невус, себорейная кератома, меланома, БКРК) + 4694 верифицированных изображения 5 нозологических единиц 2 экспертами (невус, себорейная кератома, гемангиома, меланома, НМРК), полученных в результате обследования при проведении скрининга врачами с помощью тестовой версии мобильного приложения, + 735 изображений, верифицированных патоморфологически, из базы Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России 5 нозологических форм (невус, себорейная кератома, гемангиома, меланома, НМРК). В результате была создана НСКб, способная классифицировать изображения с новообразованиями кожи по 5 нозологическим единицам (меланома, НМРК, себорейная кератома, неву́с и гемангиома). Данная версия нейросети была использована для создания рабочей версии мобильного приложения на платформах App Store и Google Play и была доступна для широкого использования на территории РФ.

Каждое изображение проходило этап проверки качества изображения на предмет равномерности освещения и достаточного уровня резкости, затем направлялось на анализ обученной модели НСД, а потом НСКб.

Помимо 5 нозологий, для которых была обучена НСКб, эксперты классифицировали снимки новообразований как «снимок не распознан» для тех изображений, качество которых, по их мнению, не было достаточно для постановки диагноза, а также выбрали дополнительный вариант диагноза «другое», включающий в себя — «не новообразование», «актинический кератоз» и «дерматофиброма».

Был проведен анализ диагностической точности обученной версии НСКб на тестовом датасете, который включал изображения, полученные от пользователей мобильного приложения. В результате анализа работы НСКб были определены показатели: чувствительность 85,32–86,97%, специфичность 87,59–88,92%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нейросеть, обученная на верифицированном наборе клинических изображений доброкачественных и злокачественных новообразований кожи и прошедшая раунды обучения, работает с чувствительностью 85,32–86,97%, специфичностью 87,59–88,92%, что превышает чувствительность и специфичность диагностики новообразований кожи врачами неонкологических специальностей при обследовании невооруженным глазом и позволяет использовать данный метод для популяционного скрининга. После дообучения нейросети, создания НСКБ и НСД, разработки методов контроля качества изображения наблюдался рост показателей чувствительности и специфичности работы нейросети.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование искусственного интеллекта в качестве помощника врача предъявляет достаточно высокие требования к параметрам работы нейросети. Механическое обучение, даже на большом объеме верифицированных данных, не позволило достичь желаемых результатов.

Последовательная работа по улучшению параметров заключалась в проведении дополнительного раунда обучения, в разработке методов контроля качества изображения, создании нейросети НСД и НСКБ. В результате обученная нейросеть работает с чувствительностью 85,32–86,97%, специфичностью 87,59–88,92%, что позволило использовать обученную нейросеть в качестве инструмента для популяционного скрининга.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке программы «Приоритет-2030».

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аббасов И. Б., Дешмух Р. Р. Применение искусственного интеллекта для медицинской визуализации. *Международный научно-исследовательский журнал* 2021; 12–1: 43–49, <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.114.12.005>. Abbasov I. B., Deshmukh R. R. Application of artificial intelligence for medical imaging. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal* 2021; 12–1: 43–49, <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.114.12.005>.
2. De A., Sarda A., Gupta S., Das S. Use of artificial intelligence in dermatology. *Indian J Dermatol* 2020; 65(5): 352–357, https://doi.org/10.4103/ijd.ijd_418_20.
3. Ускова К. А., Гаранина О. Е., Ухаров А. О., Клеменова И. А., Гамаюнов С. В., Миронычева А. М., Дардык В. И., Бурдаков А. В., Степанова Я. Л., Сайфуллина В. А., Короткий С. С., Шливко И. Л. Искусственный интеллект как инструмент популяционного скри-

нинга опухолей кожи. *Эффективная фармакотерапия* 2024; 20(1): 62–71, <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-1-62-71>. Uskova K. A., Garanina O. E., Ukharov A. O., Klemenova I. A., Gamayunov S. V., Mironycheva A. M., Dardyk V. I., Burdakov A. V., Stepanova Ya. L., Sayfullina V. A., Korotkiy S. S., Shlivko I. L. Artificial Intelligence as a tool for population screening of skin tumors. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2024; 20(1): 62–71, <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-1-62-71>.

4. Harskamp R. E., de Vijlder H. C., Bekkenk M. W. Smartphone apps for self-diagnosis of skin cancer. *Ned Tijdschr Geneesk* 2022; 166: D5986.

5. Yirmibesoglu Erkal E., Akpınar A., Erkal H. Ş. Ethical evaluation of artificial intelligence applications in radiotherapy using the four topics approach. *Artif Intell Med* 2021; 115: 102055, <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2021.102055>.

6. Nogales A., García-Tejedor Á. J., Monge D., Vara J. S., Antón C. A survey of deep learning models in medical therapeutic areas. *Artif Intell Med* 2021; 112: 102020, <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2021.102020>.

7. Li Z., Koban K. C., Schenck T. L., Giunta R. E., Li Q., Sun Y. Artificial intelligence in dermatology image analysis: current developments and future trends. *J Clin Med* 2022; 11(22): 6826, <https://doi.org/10.3390/jcm11226826>.

8. Pai V. V., Pai R. B. Artificial intelligence in dermatology and healthcare: an overview. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2021; 87(4): 457–467, https://doi.org/10.25259/IJDVL_518_19.

9. Caffery L. J., Janda M., Miller R., Abbott L. M., Arnold C., Caccetta T., Guitera P., Shumack S., Fernández-Peñas P., Mar V., Soyer H. P. Informing a position statement on the use of artificial intelligence in dermatology in Australia. *Australas J Dermatol* 2023; 64(1): e11–e20, <https://doi.org/10.1111/ajd.13946>.

10. Muthukrishnan N., Maleki F., Ovens K., Reinhold C., Forghani B., Forghani R. Brief history of artificial intelligence. *Neuroimaging Clin N Am* 2020; 30(4): 393–399, <https://doi.org/10.1016/j.nic.2020.07.004>.

11. Мещерякова А. М., Акоюн Э. А., Слинин А. С. Искусственный интеллект в медицинской визуализации. Основные задачи и сценарии развития. *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения* 2018; 3: 98–102. Meshcheryakova A. M., Akopyan E. A., Slinin A. S. Artificial intelligence in medical imaging, main objectives and development scenarios. *Zhurnal telemeditsiny i elektronogo zdravookhraneniya* 2018; 3: 98–102.

12. Мелдо А. А., Уткин Л. В., Трофимова Т. Н., Рябинин М. А., Моисеенко В. М., Шелехова К. В. Новые подходы к разработке алгоритмов искусственного интеллекта в диагностике рака легкого. *Лучевая диагностика и терапия* 2019; 1: 8–18, <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-1-8-18>. Meldo A. A., Utkin L. V., Trofimova T. N., Ryabinin M. A., Moiseenko V. M., Shelekhova K. V. Novel approaches to development of artificial intelligence algorithms in the lung cancer diagnostics. *Luhevaya diagnostika i terapiya* 2019; 1: 8–18, <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-1-8-18>.

13. el-Azhary R. A. The inevitability of change. *Clin Dermatol* 2019; 37(1): 4–11, <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.09.003>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

К. А. Ускова, ассистент кафедры кожных и венерических болез-

ней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

В.И. Дардык, директор ООО «АИМЕД»;

О.Е. Гаранина, к. м. н., доцент кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

И.Е. Синельников, к. м. н., ООО «Меланома Юнит»;

С.В. Гамаюнов, д. м. н., главный врач ГАУЗ НО НИИКО «НОКОД»;

И.В. Самойленко, к. м. н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России;

Д.Г. Лучинина, главный врач Республиканского кожно-венерологического диспансера (Марий Эл);

А.М. Миронычева, ассистент кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Я.Л. Степанова, ассистент кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

И.А. Клеменова, д. м. н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

И.Л. Шливно, д. м. н., заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Ускова Ксения Александровна,
e-mail: k_balyasova@bk.ru

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ СИСТЕМЫ ЭЛЕКТРОННЫХ РЕЦЕПТОВ В МИРОВОЙ ПРАКТИКЕ И В РОССИИ

УДК 615.11:681.3

3.4.3 — организация фармацевтического дела;

3.2.3 — общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины

Поступила 24.09.2024

**О.Н. Бурова^{1, 2}, В.А. Пчелкин², Е.Г. Новопольцева¹, М.А. Квасова¹, Е.Ю. Баскакова¹,
Е.Е. Ларионова¹, В.В. Мещерякова¹**

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород;

²ГБУЗ НО «Детская городская поликлиника № 19 Канавинского района Нижнего Новгорода», Нижний Новгород

Рассмотрен мировой опыт внедрения системы электронных рецептов (ЭР) и их преимущества по сравнению с бумажными формами. Описано нормативное регулирование системы «Электронный рецепт» в Российской Федерации, и разбирается опыт внедрения данной системы в некоторых регионах России, подробнее — в Нижегородской области. В разных регионах РФ информационная поддержка процессов назначения и отпуска лекарственных препаратов развивается неравномерно. Для полноценного функционирования системы ЭР в России необходима консолидация усилий всех сторон, законодательное закрепление основных понятий, создание единого информационного пространства, унифицированных подходов ведения данных.

Ключевые слова: электронный рецепт; служба электронных рецептов; система электронных назначений лекарственных препаратов; медицинская информационная система; информационная система льготного лекарственного обеспечения.

EXPERIENCE IN IMPLEMENTING AN ELECTRONIC PRESCRIPTION SYSTEM IN WORLD PRACTICE AND IN RUSSIA

O.N. Burova^{1, 2}, V.A. Pchelkin², E.G. Novopoltseva¹, M.A. Kvasova¹, E.Yu. Baskakova¹, E.E. Larionova¹, V.V. Meshcheryakova

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²Children's city clinic No. 19 of the Kanavinsky district of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod

The article discusses the global experience of implementing an electronic prescription (ER) system and its advantages compared to paper forms. The legal regulation of the "Electronic Prescription" system in the Russian Federation is given and the experience of implementing this system in several Russian regions is analyzed, in more details in the Nizhny Novgorod region. In different regions of the Russian Federation, information support for the processes of prescribing and dispensing drugs is developing unevenly. For the best functioning of the ER system in Russia, it is necessary to consolidate the efforts of all parties, legislate basic concepts, create a unified information space and common approaches to data management.

Key words: electronic prescription; electronic prescription service; electronic drug prescribing system; medical information system; information system for preferential drug provision.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время в Российской Федерации стала активно обсуждаться тема внедрения электронных рецептов и перехода на их безбумажное (полностью электронное) ведение по аналогии с тем, как это сейчас сделано с возможностью выписки электронных листов нетрудоспособности. Стратегия лекарственного обеспечения населения РФ до 2025 г. указывает, что одним из приоритетов совершенствования практики надлежащего использования лекарственных средств должно стать введение системы электронных назначений с возможностью их интеграции с системами поддержки принятия решений в области рациональной фармакотерапии [1].

Анализ ситуации в развитых странах мира позволяет констатировать, что в настоящее время в большинстве из них реализована система «Электронный рецепт», в которую вовлечены лечащие врачи, фармацевты, контролирующие организации, страховые компании, пациенты. Такая система обеспечивает быстрое взаимодействие всех сторон, уменьшение врачебных ошибок, контроль использования, анализ информации, возможность пациенту видеть назначенные и выданные медикаменты.

ОПЫТ РЕАЛИЗАЦИИ СИСТЕМЫ «ЭЛЕКТРОННЫЙ РЕЦЕПТ» В ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАНАХ

Впервые передача электронного рецепта (ЭР)

была зарегистрирована в 1983 г. в Швеции [2]. К 2016 г. уже 90% лекарственных назначений в Швеции оформлялись врачами с использованием национальной системы управления рецептурными назначениями и затем передавались через защищенную сеть в национальную базу данных [3]. В настоящее время все рецептурные лекарственные назначения формируются в электронном виде и контролируются Национальным центром по внедрению информационных технологий в здравоохранение [4]. В среднем в данной стране аптеки ежегодно принимают до двух миллионов ЭР.

С 1995 г. в Дании начала функционировать национальная медицинская информационная система MEDCOM [5, 6], включающая единую национальную базу медицинских данных пациентов и осуществляющая бронирование медицинских услуг, хранение электронных историй болезни пациентов, их направления к узким специалистам и в стационары, хранение результатов анализов из лабораторий. Через эту систему осуществляется и выписка ЭР, доля которых к 2017 г. достигла 90%.

Также в конце 1990-х гг. систему ЭР начала осваивать Испания. Уже первые результаты показали значительное снижение числа ошибок при выписке рецептов [7].

При формировании рецепта используется информация с идентификационной карточки пациента, на магнитной полосе которой среди прочего есть сведения об имеющихся скидках. Портативный тер-

минал на рабочем месте врача генерирует штрих-код, содержащий информацию о пациенте и его назначениях, который «привязывается» к рецепту. В случае наличия льгот при приобретении лекарственных средств линейный код с упаковки также «прикрепляется» к рецепту. ЭР отправляется в местное агентство оплаты льготных рецептов, где при считывании штрих-кодов формируется объединенная информация о пациенте, его льготах, враче, аптеке, лекарственном средстве. Внедряется возможность обмена данными в электронном формате между всеми участниками в области ЭР, в том числе агентствами оплаты [5, 8].

На основании правительственного решения с 2002 г. Финляндия начала поэтапный переход к практике ЭР, являющейся логическим продолжением системы электронной медицинской карты, внедренной в стране к концу 2007 г. [9]. К 2016 г. ЭР составляли свыше 90% от всех лекарственных назначений в частных и государственных медицинских учреждениях Финляндии, а с 2017 г. стали единственно возможным вариантом для назначения лекарственных препаратов и должны обязательно попадать в национальный Финский центр электронных рецептов [3].

Врачи с помощью своих личных смарт-карт заходят в базу данных «Центральная система рецептов» и, назначив лекарственные средства, высылают рецепты по электронной почте пациенту, в аптеку и в Управление страхования, компенсирующее затраты на приобретение лекарственных средств. Как правило, срок действия электронного рецепта составляет один год. Продлить срок действия рецепта можно у лечащего врача либо через аптеку, которая свяжется с врачом [10]. Рецепты можно продлевать по телефону, с помощью идентификационного номера жителя Финляндии [11].

В 2014 г. завершился пилотный проект по организации трансграничного оформления ЭР между Финляндией и Швецией, который явился продолжением начатого еще в 1970 г. обмена бумажными рецептами. Проект проводился в четырех аптеках Швеции и трех аптеках Финляндии. Трудности при реализации проекта были связаны с несоответствиями в законодательстве обеих стран и были преодолены путем внесения поправок в существующие законы [3].

В 2002 г. Великобритания предприняла первую попытку перехода на ЭР после того, как Министерство здравоохранения опубликовало несколько отчетов о стратегиях в области информационных технологий для Национальной службы здравоохранения Великобритании, а 1 апреля 2005 г. для реализации программы было создано новое агентство под названием NHS Connecting for Health (CFH). CFH объединило сотрудников и направления работы упраздненного Информационного управления Национальной службы здравоохранения Великобритании, организации,

которую оно заменило. При формировании рецепта наносился уникальный штрих-код, информация о необходимом лекарственном средстве автоматически пересылалась в аптеку [12]. Однако данная система должным образом не заработала, так как связь между медицинскими учреждениями в полной мере не была налажена. Врачи не располагали полной информацией о своих пациентах [13]. При численности населения 60,5 млн человек в систему были приглашены около 30 млн пользователей, а подключились только 1,2 млн. Основная ошибка заключалась в том, что система была настроена скорее на интересы заказчика, чем потребителя. Проект был приостановлен [14].

С 2011 г. в Великобритании начала реализовываться новая национальная программа, предусматривающая полный переход на электронный документооборот по всей стране. Современная информатизация национальной системы здравоохранения (NHS, National Health Service) включает подсистему ЭР (EPS, The Electronic Prescription Service) и объединяет на своей платформе задачи назначения, выдачи и возмещения стоимости рецептов в сфере первичной медицинской помощи в Англии [15].

С 2004 г. во Франции серьезное внимание уделяется автоматизации процедуры выписки и передачи рецептов. После осмотра пациента врач направляет ЭР в аптеку по электронной почте. В электронной системе формируется база данных обо всех назначениях лекарственных средств, их распределении по регионам страны и объемах потребления [16].

С 2005 г. система ЭР начала внедряться в Китае [17]. Был обнародован закон, которым регулировалась реализация лекарственных средств по электронной прописи [18]. На данный момент так называемые цифровые, или безбумажные, рецепты Китая взаимосвязаны с другими системами: электронной медицинской карточкой; интерфейсом врача; электронными отчетами о применении e-рецепта; системой медицинской документации; амбулаторной карточкой пациента [19].

В Республике Беларусь технология ЭР внедряется начиная с 15 сентября 2015 г. Для выписки ЭР гражданам на безвозмездной основе получают в поликлинике по месту жительства пластиковую карту для медицинского обслуживания, на которую для идентификации пациента нанесен линейный штрих-код [20].

У врача в компьютере имеется форма рецепта, которую он заполняет при выписке лекарственного средства. Автоматически эта информация заносится в электронную амбулаторную карту пациента и на сервер аптечной сети. Когда пациент приходит в аптеку, которая принимает ЭР, там уже есть сведения о выписанных ему лекарственных средствах. Пациент передает фармацевтическому работнику аптеки пластиковую карту. С помощью сканера счи-

тывается штрих-код, и на мониторе компьютера появляется название выписанного лекарственного средства, его количество и дозировка [21].

Таким образом, мировой опыт внедрения системы ЭР продемонстрировал ряд преимуществ по сравнению с бумажными формами. Однако следует отметить, что для ее реализации требуются финансовые затраты на компьютеризацию поликлиник и аптек, а также временные затраты на внедрение проекта.

НОРМАТИВНОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ «ЭЛЕКТРОННЫЙ РЕЦЕПТ» В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Переход на ЭР начался в РФ еще в начале 2018 г. — именно тогда вступили в силу поправки, внесенные в Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» Федеральным законом от 29.07.2017 № 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья» [22]. Согласно новой редакции, в п. 53 ст. 4 Федерального закона рецепт на лекарственный препарат определялся как *«медицинский документ установленной формы, содержащий назначение лекарственного препарата для медицинского применения, выданный медицинским работником в целях отпуска лекарственного препарата или его изготовления и отпуска, на бумажном носителе или с согласия пациента или его законного представителя в форме электронного документа, подписанного с использованием усиленной квалифицированной электронной подписи медицинского работника»* [23]. Законодательно же ЭР закрепили приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14.01.2019 № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» [24]. Данный приказ пришел на смену приказу Минздрава России от 20.12.2012 № 1175н (ред. от 31.10.2017) «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» [25]. Он внес изменения в порядок выписывания лекарственных средств и оформления рецептурных бланков, их учет и хранение, а также изменил саму структуру рецептурных бланков.

В частности, был упразднен бланк № 148-1/у-06н(л), изменены формы рецептурных бланков № 148-1/у-04(л) и № 107-1/у, изменены количества некоторых веществ, которые могут быть выписаны в одном рецепте, разрешено изготавливать рецептурный бланк № 107-1/у с помощью компьютерных технологий, а все реквизиты рецептов по формам № 107-1/у и № 148-1/у-88, кроме подписи лечащего

врача, теперь возможно оформлять с помощью печатающих устройств [24]. Основным интересом представляет возможность выписки электронных рецептов наравне с бумажными носителями.

Следует отметить, что Федеральный закон № 242-ФЗ также внес изменения в ст. 6 Федерального закона № 61-ФЗ, согласно которой региональные органы управления здравоохранением получили право самостоятельно принимать решение о внедрении электронных рецептов. Пункт 4 данной статьи гласит: *«К полномочиям органов исполнительной власти субъекта Российской Федерации при обращении лекарственных средств относится: <...> принятие решения об использовании на территории субъекта Российской Федерации наряду с рецептами на лекарственные препараты, оформленными на бумажном носителе, рецептов на лекарственные препараты, сформированных в форме электронных документов»*. Таким образом, речь идет именно о возможности выписать рецепт только на лекарственное средство. Законодатель не предусмотрел разрешение на выписку ЭР на изделия медицинского назначения, очки и контактные линзы. Поэтому рецепты на них в настоящее время можно оформлять только в привычном бумажном виде.

Согласно паспорту национального проекта «Здравоохранение», уже в 2023 г. специально обученные медицинские работники медицинских организаций 85 субъектов Российской Федерации должны были оформлять назначение лекарственных препаратов (рецептов) в форме электронного документа с использованием усиленной квалифицированной электронной подписи медицинского работника (электронный рецепт), в том числе на препараты, подлежащие изготовлению и отпуску аптечными организациями (лекарственные препараты индивидуального изготовления). Также в 85 субъектах Российской Федерации должно было быть организовано информационное взаимодействие медицинских и аптечных организаций при оформлении рецептов и отпуске лекарственных препаратов, сформированных в форме электронных рецептов [26].

Как именно аптекам начать работу с ЭР, описывает часть III приказа Минздрава России № 1093н. Аптеке необходимо присоединиться к системе обращения ЭР. Подключение к этой системе бесплатно, его обеспечивает уполномоченный орган власти субъекта РФ (региональный и федеральный Минздрав). Этот же орган власти решает и следующие вопросы [27]:

каковы технические требования к информационному обмену между аптечной организацией и системой;

как правильно идентифицировать сам ЭР и посетителя, который его предъявляет.

Решение о введении электронных рецептов оста-

ется за региональными чиновниками. Но упомянутый выше приказ Министерства здравоохранения № 1093н вводит единые правила для всей страны, по которым можно будет получить электронный рецепт и прописанные в нем лекарства. Эти правила таковы:

1. Лекарства по электронному рецепту не сможет выкупить любое лицо. Они будут выдаваться либо гражданину, чьи данные указаны в ЭР, либо его законному представителю (например, родителю ребенка, опекуну и т.д.). У них есть право передать полномочия на получение препарата по ЭР стороннему лицу, т.е. оформить доверенность. Тогда лекарственный препарат по электронному рецепту выдается доверенному лицу.

2. Требования к идентификации покупателя и ЭР установит уполномоченный орган региональной власти. Возможно, нуждающегося в лекарстве человека, которому выписан электронный рецепт врача, попросят предъявить паспорт, а от уполномоченного лица потребуют выписанную на него доверенность.

3. Аптечные организации, принимающие ЭР, обязаны подключиться к государственной информационной системе в сфере здравоохранения. Технические параметры информационного обмена между аптекой и системой тоже определяются на уровне субъекта РФ.

4. Форма электронного рецепта подписывается усиленной квалифицированной электронной подписью лечащего врача.

5. Если заболевшему гражданину выписан электронный рецепт, аптека, где он собирается его «отovarить», должна находиться в том же регионе, что и медучреждение, выдавшее ЭР.

Таким образом, в настоящее время в Российской Федерации имеется нормативная база для внедрения системы ЭР во всех субъектах с учетом территориальных особенностей.

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ ЭЛЕКТРОННЫХ РЕЦЕПТОВ В РЕГИОНАХ РОССИИ

В 2011 г. в РФ была принята концепция создания единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ).

ЕГИСЗ в цифровой логистической системе медицинского учреждения обладает широким набором функций, среди которых можно отметить следующие ключевые [28]:

- регламентация ведения расписания приема медицинских специалистов;
- построение сервисов, обеспечивающих ведение и санкционированный доступ к электронной медицинской карте пациента;
- организация ведения федерального регистра медицинского персонала;
- осуществление ведения паспортов медицин-

ских учреждений, в том числе содержащих набор лицензионных допусков;

- мониторинг текущего уровня реализации мероприятий актуальных федеральных целевых программ;

- построение актуальной информационной базы о взаимодействии лекарственных средств и медицинских препаратов;

- использование информационно-правового потенциала системы «Реестр нормативно-справочной информации системы здравоохранения»;

- мониторинг реализации государственного задания по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи.

ЕГИСЗ предусматривает возможность выписки ЭР [29].

Пилотный проект по замене бумажных рецептов электронными стартовал в 2014 г. в Москве, Подмосковье, Калужской области и Татарстане [30]. Уже в 2015 г. сотрудники 370 поликлиник успешно освоили данную систему. Было выдано более 3,7 миллиона ЭР [31].

Сам рецепт врач не заполняет, а выбирает информацию о пациенте, название лекарственного средства, дозировку из электронной базы данных. ЭР помогает врачам узнавать о наличии нужных лекарственных средств в аптечных сетях, так как отсутствующие не приводятся в каталоге.

После осмотра пациента и заполнения электронных форм врач может распечатать рецепт с обязательным нанесением штрих-кода, который является защитой от подделки.

Выдача лекарственного средства осуществляется только при предоставлении распечатанного рецепта либо документа (карточки медицинского страхования, паспорта) [32]. Использование технологии электронного рецепта позволяет контролировать назначение лекарственного средства пациенту, исключить повторную выписку или реализацию по одному и тому же рецепту [29].

Развивающийся с 2012 г. в Омской области программный комплекс «Электронный рецепт» в настоящее время обеспечивает [33]:

- оформление рецептурных бланков для выписки льготных лекарственных средств;
- оформление рецептурных бланков на лекарственные средства для приобретения за полную стоимость;
- одновременный доступ к системе более 3500 врачей;
- ежедневную выписку до 15000 рецептов;
- формирование регистра региональных льготников;
- мониторинг регионального сегмента федерального регистра лиц, имеющих право на получение набора социальных услуг в части выписки рецептов (федеральных льготников);

— формирование перечня лекарственных средств, доступных для выписки в каждой медицинской организации в рамках утвержденных заявок;

— передачу в аптечную сеть данных о выписанных рецептах в режиме онлайн;

— получение данных об отпущенных лекарственных средствах и предоставление этой информации врачу с целью мониторинга лекарственного обеспечения пациентов.

Внедрение в рамках пилотного проекта с 2014 г. сервиса ЭР в Единую медицинскую информационно-аналитическую систему (ЕМИАС) Москвы позволило сократить время выписки рецептов в 7 раз [34, 35].

В данной системе врач может видеть информацию о лекарственном препарате, инструкции по его применению. При возникновении конфликта назначаемого лекарственного препарата с ранее выписанными система выдает предупреждение с описанием их взаимодействия и последствий одновременного приема, при наличии в инструкции такой информации. В ближайшей перспективе информация о выписанных рецептах будет доступна пациентам в электронной медицинской карте [36].

В 2017 г. Красноярский краевой медицинский информационно-аналитический центр осуществил разработку проекта Единой информационной системы льготного лекарственного обеспечения [37], а уже в 2018 г. по заказу Министерства здравоохранения Красноярского края при финансовой поддержке Министерства цифрового развития Красноярского края проект по автоматизации процессов льготного лекарственного обеспечения был реализован на основе программного обеспечения «еФарма2-Льгота-Web». Система интегрирована с медицинскими информационными системами медицинских организаций для обмена ЭР, организует сопровождение ЭР от выписки (в том числе с использованием электронной цифровой подписи врача) до отпуска лекарства. Врач при выписке рецепта может видеть актуальную информацию о наличии лекарственного препарата в аптечной сети, автоматически его резервировать, распечатывать пациенту памятку с адресом аптеки, режимом ее работы и сроками получения товара.

В настоящее время программа «еФарма2-Льгота-Web» успешно реализована или внедряется в государственных и коммерческих аптечных учреждениях и медицинских организациях еще ряда регионов РФ (Мурманская область, Архангельская область, Тверская область, Краснодарский край, Республика Крым, Кабардино-Балкарская республика, Республика Дагестан, Саратовская, Брянская, Курская области, Сахалинская область, Еврейская автономная область, Калужская область, Республика Калмыкия, Приморский край).

С 2019 г. система «Электронный рецепт» стартовала в первичном звене здравоохранения Белгород-

ской области. Она позволила взаимодействовать пациенту, врачу и фармацевту с помощью мобильного приложения, вход в которое осуществляется путем авторизации через сервис «Госуслуги». ЭР доступен пациенту сразу после назначения врача. Чтобы получить в аптеке по рецепту лекарства, необходимо показать фармацевту QR-код из мобильного приложения или назвать номер СНИЛС. Приложение также показывает пациенту аптеки, в которых есть в наличии указанные в рецепте лекарства, и их стоимость. Система позволяет формировать объективные аналитические отчеты о назначениях и доступности лекарственных препаратов [38].

На сегодняшний день реализована возможность использовать систему «Электронный рецепт» в поликлиниках Волгоградской области. Система позволяет врачам оперативно получать информацию о наличии лекарственных препаратов в прикрепленных к поликлинике аптеках и видеть другие рецепты пациента. Каждый рецепт в электронном виде сразу доступен в аптеке. С введением электронного сервиса упростилась процедура выписки лекарств льготникам, внедрен автоматизированный учет. Программное обеспечение сервиса «Электронный рецепт» является собственной разработкой областного медицинского информационно-аналитического центра [39].

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ СИСТЕМЫ «ЭЛЕКТРОННЫЙ РЕЦЕПТ» В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

На территории Нижегородской области система «Электронный рецепт» внедряется с 2021 г. Ее деятельность регулируется рядом нормативных документов, принятых Министерством здравоохранения региона:

приказ МЗ НО от 18.09.2020 № 315-839/20П/од «О вводе в промышленную эксплуатацию информационной системы “Региональная система льготного лекарственного обеспечения”»;

приказ МЗ НО от 26.05.2021 № 315-416/21П/од «Об использовании на территории Нижегородской области рецептов на лекарственные препараты, медицинские изделия и специализированные продукты лечебного питания, сформированные в форме электронных документов»;

приказ МЗ НО от 11.06.2021 № 315-470/21П/од «О проведении аттестации информационной системы “Региональная система льготного лекарственного обеспечения” на соответствие требованиям по защите информации для государственных информационных систем»;

приказ МЗ НО от 15.06.2021 № 315-473/21П/од «Об утверждении Регламента взаимодействия участников информационного обмена при формировании и использовании рецептов на лекарственные препараты, медицинские изделия и специализиро-

ванные продукты лечебного питания, сформированных в форме электронных документов, льготным категориям граждан»;

приказ МЗ НО от 07.08.2021 № 315-710/21П/од «О реализации пилотного проекта по внедрению подсистемы РИС «РСЛЛО» в части выписки электронных рецептов».

Первой медицинской организацией Нижегородской области, на базе которой началась реализация пилотного проекта, явилась ГБУЗ НО «Борская центральная районная больница» (ЦРБ). В состав рабочей группы вошли представители государственного предприятия Нижегородской области «Нижегородская областная фармация» (ГП НО «НОФ»), Министерства здравоохранения области, ГБУЗ НО «Медицинский информационно-аналитический центр» (ГБУЗ НО «МИАЦ»), Борской ЦРБ и компании «Фармасофт».

Хотя приказ МЗ НО от 07.08.2021 № 315-710/21П/од касался только внедрения механизмов льготного лекарственного обеспечения путем выдачи ЭР, рабочей группой была отработана и практика коммерческой реализации лекарств: оборудованы рабочие места врачей, произведена выписка рецептов, заверенных электронными подписями, составлены и подписаны согласия пациентов на обработку персональных данных и использование системы ЭР [40].

Организационный эксперимент был признан удачным, и, как следствие, на территории Нижегородской области был создан интеграционный сервис «Региональный электронный рецепт» (ИС «РЭР»), одноплатформенная двухконтурная информационная система, обеспечивающая пациентоцентричную выписку и отпуск одновременно льготных и коммерческих рецептов.

Льготный контур реализован на платформе региональной ИС «Региональная система льготного лекарственного обеспечения» (РИС «РС ЛЛО»), коммерческий контур — на расширенной платформе РИС «РС ЛЛО». Информационными операторами являются ГБУЗ НО «МИАЦ» и ГП НО «НОФ».

Региональный ИС «РЭР» включает в себя следующие элементы [41]:

- 1) два центра регистрации рецептов — льготный и коммерческий (обеспечивают формирование реестра ЭР, хранение ЭР и их статусов, применение кодов маркировки к изменению статусов ЭР);
- 2) интеграционная шина (обеспечивает взаимодействие со всеми участниками информационного обмена двух контуров «Электронного рецепта» региона: медицинскими и фармацевтическими организациями, агрегаторами, пациентскими сервисами);
- 3) подсистема выписки рецептов в медицинских организациях;
- 4) подсистема отпуска льготных рецептов;
- 5) подсистема отпуска лекарственных препаратов

по коммерческим рецептам в модуле «Касса» в фармацевтических организациях.

Через интеграционный сервис обеспечивается взаимодействие с электронной медицинской картой. Передаются все данные о назначенных и отпущенных препаратах в медицинских организациях, в реестр назначений, систему контроля принятия врачебных решений (СКВР). Также реализована подсистема мониторинга, которая позволяет осуществлять анализ, контроль и обеспечивать управление лекарственным обеспечением региона.

К настоящему моменту около 94% льготных рецептов в Нижегородской области выписываются в электронном виде, а к подсистеме выписки коммерческих рецептов подключены 152 медицинские организации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно подвести итог, что в Российской Федерации активно реализуются мероприятия, направленные на автоматизацию обращения лекарственных средств. Между тем подобные нововведения затронули не все регионы страны. Информационная поддержка процессов назначения и отпуска лекарственных препаратов в разных регионах РФ, по мнению ряда авторов, развивается неравномерно, от практически полного отсутствия до полноценных информационных систем, приближающихся по функциональным возможностям к лучшим аналогам развитых стран. Особенности реализации «Электронного рецепта» в России связаны с обязательным учетом информации только в области льготного лекарственного обеспечения, причастностью к вопросу обращения лекарственных средств систем и подсистем различных организаций: регистрации, ведения государственного реестра лекарственных средств, мониторинга движения, контроля закупок, назначения и списания в медицинской организации, отпуска в аптечной сети, сферы обращения лекарственных и медицинских изделий стран Евразийского экономического союза. Без консолидации усилий всех сторон, законодательного закрепления основных понятий, создания единого информационного пространства, унифицированных подходов ведения данных говорить о полноценной системе «Электронный рецепт» в РФ невозможно.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 февраля 2013 г. № 66 "Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на пери-

од до 2025 года и плана ее реализации". URL: www.rosminzdrav.rhhttps://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70217532/. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 13 fevralya 2013 g. No.66 "Ob utverzhdenii Strategii lekarstvennogo obespecheniya naseleniya Rossiyskoy Federatsii na period do 2025 goda i plana ee realizatsii" [Order No.66 of the Ministry of Health of the Russian Federation dated February 13, 2013 "On Approval of the Strategy for Drug Supply to the Population of the Russian Federation for the period up to 2025 and its implementation plan"]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70217532/>.

2. Григорян С. Электронный рецепт: как это работает. *Катренстиль. Онлайн-журнал* 2013; 120. URL: https://www.katrenstyle.ru/pharmacy/elektronnyiy_retsept_kak_eto_rabotaet. Grigoryan S. Electronic recipe: how it works. *Katrenstil. Onlayn-zhurnal* 2013; 120. URL: https://www.katrenstyle.ru/pharmacy/elektronnyiy_retsept_kak_eto_rabotaet.

3. Всемирная организация здравоохранения. От инноваций к внедрению. Электронное здравоохранение в Европейском регионе ВОЗ. URL: <https://ohranatruda.ru/upload/medialibrary/4fc/doklad-voz-elektronnoe-zdravookhranenie-v-evropeyskikh-regionakh.pdf>. World Health Organization. *От инноваций к внедрению. Электронное здравоохранение в Европейском регионе ВОЗ* [From innovation to implementation. E-health in the WHO European Region]. URL: <https://ohranatruda.ru/upload/medialibrary/4fc/doklad-voz-elektronnoe-zdravookhranenie-v-evropeyskikh-regionakh.pdf>.

4. Кашубина О. Аптеки Швеции. URL: <https://apteka.ru/blog/articles/avtorskie-kolonki/apteki-shvetsii5f322c2a07642248c30ec828/>. Kashubina O. *Аптеки Швещии* [Pharmacies in Sweden]. URL: <https://apteka.ru/blog/articles/avtorskie-kolonki/apteki-shvetsii5f322c2a07642248c30ec828/>.

5. Кугач В.В., Давидович Е.И. История электронного рецепта. *Вестник фармации* 2017; 1: 92–103. Kuhach V.V., Davidovich E.I. THE hisotry of the electronic prescription. *Vestnik farmatsii* 2017; 1: 92–103.

6. Медицина в Дании. URL: https://www.bakumedinfo.com/index.php?option=com_content&view=article&id=1361:2011-02-17-18-02-46&catid=1:2010-04-12-05-04-04&Itemid=2. *Meditsina v Danii* [Medicine in Denmark]. URL: https://www.bakumedinfo.com/index.php?option=com_content&view=article&id=1361:2011-02-17-18-02-46&catid=1:2010-04-12-05-04-04&Itemid=2.

7. Bermejo Vicedo T., Delgado Tellez de Cepeda L., Navarro Cano P., Vázquez Martínez C., Zamarrón Cuesta I., Morejon Bootello E., Balso Barro J. Implantación de un sistema de prescripción electrónica asistida aplicada a la nutrición parenteral en un hospital general. *Nutr Hosp* 2005; 20(3): 173–181.

8. Раузина С.Е., Шелгунов В.А., Зарубина Т.В. Проблемы и перспективы системы «Электронный рецепт» в России. Систематический обзор. Социальные аспекты здоровья населения 2020; 5: 8, <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2020-66-5-8>. Rauzina S.E., Shelgunov V.A., Zarubina T.V. Problems and prospects of the electronic prescription system in Russia. Systematic review. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* 2020; 5: 8, <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2020-66-5-8>.

9. Попова Л. Электронный рецепт. О чем идет речь в электронном рецепте? *Мозаика-Тампере. Электронный журнал* 2012; 2. URL: https://mosaiikki.info/tampere_ru.php?id=2012_14_

sahkoinen. Popova L. An electronic recipe. What is the electronic recipe about? *Mozaika-Tampere. Elektronny zhurnal* 2012; 2. URL: https://mosaiikki.info/tampere_ru.php?id=2012_14_sahkoinen.

10. Peltoniemi T., Suomi R., Peura S., Lähteenoja M.N.Y. Electronic prescription as a driver for digitalization in Finnish pharmacies. *BMC Health Serv Res* 2021; 21(1): 1017, <https://doi.org/10.1186/s12913-021-07003-0>.

11. Услуги. Обновление рецепта. URL: <https://www.sampoapteekki.fi/ru/наши-услуги/#reseptien-uusiminen>. *Uslugi. Obnovlenie retsepta* [Services. Recipe Update]. URL: <https://www.sampoapteekki.fi/ru/наши-услуги/#reseptien-uusiminen>.

12. Гарин П. Британские врачи переходят на систему электронных рецептов. URL: <https://radiovesti.ru/brand/61178/episode/1406528/>. Garin P. *Britanskie vrachi perekhodyat na sistemu elektronnykh retseptov* [British doctors are switching to an electronic prescription system]. URL: <https://radiovesti.ru/brand/61178/episode/1406528/>.

13. History of Our Organisation. URL: <https://web.archive.org/web/20060901033332/http://www.connectingforhealth.nhs.uk/aboutus/history/>.

14. NHS Connecting for Health. URL: <https://www.questionai.com/knowledge/kbjhFqXSKk-nhs-connecting-for-health>.

15. Electronic Prescription Service. The Electronic Prescription Service (EPS) is for prescribers and dispensers and is used in primary and secondary care. URL: <https://digital.nhs.uk/services/electronic-prescription-service#about-eps>.

16. Comment déployer la prescription électronique. URL: <https://www.ordremk.fr/wp-content/uploads/2012/01/Prescription-electronique-document-final-12-01-12.pdf>.

17. Zhou W., Wang J., Chen Q., Huang Z., Zhou N., Hu M. Assessment of the operation status of electronic prescription at community pharmacies in Chengdu, China: a simulated patient study. *BMC Health Serv Res* 2023; 23(1): 920, <https://doi.org/10.1186/s12913-023-09742-8>.

18. Закон КНР "Об электронной подписи". Краткий обзор. URL: https://cnlegal.ru/civil_law/china_digital_signature_law/. *Zakon KNR "Ob elektronnoy podpisi". Kratkiy obzor* [The Law of the People's Republic of China "On Electronic Signature". A brief overview]. URL: https://cnlegal.ru/civil_law/china_digital_signature_law/.

19. Преимущества и недостатки электронного назначения лекарств. URL: <http://www.e-yisheng.com/category/166.html>. *Preimushchestva i nedostatki elektronnogo naznacheniya lekarstv* [Advantages and disadvantages of electronic prescribing of medicines]. URL: <http://www.e-yisheng.com/category/166.html>.

20. Зверко И.Е. Общая характеристика пилотного проекта "Разработка и внедрение технологии обращения «электронного рецепта»". *Вестник фармации* 2015; 4: 18–21. Zverko I.E. General characteristics of the pilot project "Development and implementation of the technology of "electronic prescription" circulation. *Vestnik farmatsii* 2015; 4: 18–21.

21. Юдина Т. Бумажные рецепты в Минске будут в ходу еще как минимум год. URL: <https://www.kp.ru/daily/26611.4/3628257/>. Yudina T. *Bumazhnye retsepty v Minske budut v khodu eshche kak minimum god* [Paper recipes will be in use in Minsk for at least another year]. URL: <https://www.kp.ru/daily/26611.4/3628257/>.

22. Федеральный закон от 29 июля 2017 г. № 242-ФЗ "О внесении изменений в отдельные законодательные акты Рос-

сийской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья". URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_221184/. Federal'nyy zakon ot 29 iyulya 2017 g. No.242-FZ "O vnesenii izmeneniy v otdel'nye zakonodatel'nye akty Rossiyskoy Federatsii po voprosam primeneniya informatsionnykh tekhnologiy v sfere okhrany zdorov'ya" [Federal Law No.242-FZ of July 29, 2017 "On Amendments to certain legislative acts of the Russian Federation on the application of information technologies in the field of health protection"]. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_221184/.

23. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств". URL: <https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&ts=172376303607644750656814225&cacheid=476DD0590EF044D6AF28A4C8B09D0A01&mode=splus&base=LAW&n=349434&rnd=0.10535452297249881#11fs2t39t6p>. Federal'nyy zakon ot 12 aprelya 2010 g. No.61-FZ "Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv" [Federal Law No.61-FZ dated April 12, 2010 "On the Circulation of Medicines"]. URL: <https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&ts=172376303607644750656814225&cacheid=476DD0590EF044D6AF28A4C8B09D0A01&mode=splus&base=LAW&n=349434&rnd=0.10535452297249881#11fs2t39t6p>.

24. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14 января 2019 г. № 4н "Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения". Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 14 yanvarya 2019 g. No.4n "Ob utverzhdenii poryadka naznacheniya lekarstvennykh preparatov, form retsepturnykh blankov na lekarstvennye preparaty, poryadka oformleniya ukazannykh blankov, ikh ucheta i khraneniya" [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated January 14, 2019 No.4n "On approval of the procedure for prescribing medicines, forms of prescription forms for medicines, the procedure for registration of these forms, their accounting and storage"].

25. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 1175н "Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения". Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 20 dekabrya 2012 g. No.1175n "Ob utverzhdenii poryadka naznacheniya i vypisyvaniya lekarstvennykh preparatov, a takzhe form retsepturnykh blankov na lekarstvennye preparaty, poryadka oformleniya ukazannykh blankov, ikh ucheta i khraneniya" [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 20, 2012 No.1175n "On approval of the procedure for prescribing and prescribing medicines, as well as forms of prescription forms for medicines, the procedure for registration of these forms, their accounting and storage"].

26. Паспорт национального проекта "Здравоохранение". Утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24 декабря 2018 г. № 16. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72085920/>. Passport natsional'nogo proekta "Zdravookhranenie". Utv. prezidiumom Soveta pri Prezidente Rossiyskoy Federatsii po strategiches-

komu razvitiyu i natsional'nyum proektam, protokol ot 24 dekabrya 2018 g. No.16. [Passport of the National Healthcare Project. Approved by the Presidium of the Council under the President of the Russian Federation for Strategic Development and National Projects, Protocol No.16 dated December 24, 2018]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72085920/>.

27. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 ноября 2021 г. № 1093н (ред. от 24.11.2021) "Об утверждении Правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, медицинскими организациями, имеющими лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, и их обособленными подразделениями (амбулаториями, фельдшерскими и фельдшерско-акушерскими пунктами, центрами (отделениями) общей врачебной (семейной) практики), расположенными в сельских поселениях, в которых отсутствуют аптечные организации, а также Правил отпуска наркотических средств и психотропных веществ, зарегистрированных в качестве лекарственных препаратов для медицинского применения, лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих наркотические средства и психотропные вещества в том числе Порядка отпуска аптечными организациями иммунобиологических лекарственных препаратов". URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/403036823/>. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 24 noyabrya 2021 g. No.1093n (red. ot 24.11.2021) "Ob utverzhdenii Pravil otpuska lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya aptechnymi organizatsiyami, individual'nymi predprinimatel'nyami, imeyushchimi litsenziyu na osushchestvlenie farmatsevticheskoy deyatel'nosti, meditsinskimi organizatsiyami, imeyushchimi litsenziyu na osushchestvlenie farmatsevticheskoy deyatel'nosti, i ikh obosoblennymi podrazdeleniyami (ambulatoriyami, fel'dsherskimi i fel'dshersko-akusherskimi punktami, tsentrami (otdeleniyami) obshchey vrachebnoy (semeynoy) praktiki), raspolozhennymi v sel'skikh poseleniyakh, v kotorykh otsutstvuyut aptechnye organizatsii, a takzhe Pravil otpuska narkoticheskikh sredstv i psikhotropnykh veshchestv, zaregistrirovannykh v kachestve lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya, lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya, soderzhashchikh narkoticheskie sredstva i psikhotropnye veshchestva v tom chisle Poryadka otpuska aptechnymi organizatsiyami immunobiologicheskikh lekarstvennykh preparatov" [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No.1093n dated November 24, 2021 (ed. dated 11/24/2021) "On approval of the Rules for the release of medicines for medical use by pharmacy organizations, individual entrepreneurs licensed to carry out pharmaceutical activities, medical organizations licensed to carry out pharmaceutical activities, and their separate units (outpatient clinics, paramedic and paramedic-obstetric stations, centers (departments) of general medical (family) practice) located in rural settlements where there are no pharmacy organizations, as well as the Rules for the release of narcotic drugs and psychotropic substances registered as medicines for medical use, medicines for medical use containing narcotic drugs and psychotropic substances, including the Procedure for the release of immunobiological medicines by pharmacy

organizations"]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/403036823/>.

28. Старшинин А.В., Горбатов С.Ю., Аксенова Е.И. *Использование телемедицины в организациях здравоохранения. Экспертный обзор*. М; 2023; 78 с. Starshinin A. V., Gorbатов S.Yu., Aksenova E. I. *Ispol'zovanie telemeditsiny v organizatsiyakh zdravookhraneniya. Ekspertnyy obzor* [The use of telemedicine in healthcare organizations. Expert review]. Moscow; 2023; 78 p.

29. Ивакин Р.М. *На пороге единого инфопространства*. URL: <https://www.osp.ru/medit/2013/02/13034195.html>. Ivakin R. M. *Na poroge edinogo infoprostranstva* [On the threshold of a single information space]. URL: <https://www.osp.ru/medit/2013/02/13034195.html>.

30. *Электронный рецепт на лекарства: тяготы внедрения. Опыт делится заведующая государственной аптеки*. URL: <https://pharmznanie.ru/article/elektronniy-recept-na-lekarstva>. *Elektronnyy retsept na lekarstva: tyagoty vnedreniya. Opytom delitsya zaveduyushchaya gosudarstvennoy apteki*. URL: <https://pharmznanie.ru/article/elektronniy-recept-na-lekarstva>.

31. *Внедрение электронных рецептов в Москве идет полным ходом*. URL: https://mirvracha.ru/forum/latest/vnedrenie_elektronnykh_retseptov_v_moskve_idet_polnym_khodom. *Vnedrenie elektronnykh retseptov v Moskve idet polnym khodom* [The introduction of electronic recipes in Moscow is in full swing]. URL: https://mirvracha.ru/forum/latest/vnedrenie_elektronnykh_retseptov_v_moskve_idet_polnym_khodom.

32. *Электронный рецепт на лекарства: новые правила*. URL: <https://spmag.ru/articles/elektronny-recept-na-lekarstva-novye-pravila>. *Elektronnyy retsept na lekarstva: novye pravila* [Electronic prescription for medicines: new rules]. URL: <https://spmag.ru/articles/elektronny-recept-na-lekarstva-novye-pravila>.

33. Шукиль Л.В. Информационно-аналитическая система автоматизированной выписки рецептов "Электронный рецепт". В кн.: *Состояние и перспективы фармацевтической информатики. Материалы круглого стола, посвященного 80-летию доктора фармацевтических наук, профессора Л.В. Мошковой*. М: Маркер; 2018; с. 63–66. Shukil' L.V. *Informatsionno-analiticheskaya sistema avtomatizirovannoy vypiski retseptov "Elektronnyy retsept"*. V kn.: *Sostoyanie i perspektivy farmatsevticheskoy informatiki. Materialy kruglogo stola, posvyashchennogo 80-letiyu doktora farmatsevticheskikh nauk, professora L.V. Moshkovoy* [Information and analytical system of automated prescription "Electronic prescription". In: The state and prospects of pharmaceutical informatics. Materials of the round table dedicated to the 80th anniversary of Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor L.V. Moshkova]. Moscow: Marker; 2018; p. 63–66.

34. *Для удобства пациентов: московские врачи выписали уже более 65 миллионов электронных рецептов*. URL: <https://www.mos.ru/news/item/46346073/>. *Dlya udobstva patsientov: moskovskie vrachi vypisali uzhe bolee 65 millionov elektronnykh retseptov* [For the convenience of patients: Moscow doctors have already written out more than 65 million electronic prescriptions]. URL: <https://www.mos.ru/news/item/46346073/>.

35. *Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы и Департамента информационных технологий г. Москвы*

от 22 октября 2014 г. № 914/64–16–421/14 "О порядке ведения Единого городского регистра граждан, имеющих право на обеспечение лекарственными препаратами и медицинскими изделиями, отпускаемыми по рецептам врачей бесплатно или с 50-процентной скидкой в городе Москве". URL: <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/22.10.2014n914641642114.pdf>. *Prikaz Departamenta zdravookhraneniya g. Moskvy i Departamenta informatsionnykh tekhnologiy g. Moskvy ot 22 oktyabrya 2014 g. No.914/64–16–421/14 "O poryadke vedeniya Edinogo gorodskogo registra grazhdan, imeyushchikh pravo na obespechenie lekarstvennymi preparatami i meditsinskimi izdeliyami, otpuskayemyimi po retseptam vrachey besplatno ili s 50-protsentnoy skidkoy v gorode Moskve"* [Order of the Moscow Department of Health and the Moscow Department of Information Technology dated October 22, 2014 No.914/64–16–421/14 "On the procedure for maintaining the Unified City Register of citizens entitled to provide medicines and medical products prescribed by doctors for free or with a 50% discount in the city of Moscow"]. URL: <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/22.10.2014n914641642114.pdf>.

36. *Официальный портал Мэра и Правительства Москвы. За год врачи выписали более 22 миллионов электронных рецептов*. URL: <https://www.mos.ru/news/item/70321073/>. The official portal of the Mayor and the Government of Moscow. *Za god vrachi vypisali bolee 22 millionov elektronnykh retseptov* [During the year, doctors wrote out more than 22 million electronic prescriptions]. URL: <https://www.mos.ru/news/item/70321073/>.

37. *Проект "Электронный рецепт": единая информационная система льготного лекарственного обеспечения (ЕИС ЛЛО Красноярского края)*. URL: https://www.kmiac.ru/news/?ELEMENT_ID=521. *Proekt "Elektronnyy retsept": edinaya informatsionnaya sistema l'gotnogo lekarstvennogo obespecheniya (EIS LLO Krasnoyarskogo kraya)* [The Electronic prescription project: a unified information system for preferential drug provision (E NUMBER of the Krasnoyarsk territory)]. URL: https://www.kmiac.ru/news/?ELEMENT_ID=521.

38. *Электронный рецепт Белгородской области*. URL: <https://erx.ru/31>. *Elektronnyy retsept Belgorodskoy oblasti* [Electronic recipe of the Belgorod region]. URL: <https://erx.ru/31>.

39. *Комитет здравоохранения Волгоградской области. Волгоградский регион переходит на электронные рецепты*. URL: <http://volgazdrav.ru/index.php/component/k2/item/8390-volgogradskiy-region-perehodit-na-elektronnyie-retseptyi.html>. The Health Committee of the Volgograd region. *Volgogradskiy region perekhodit na elektronnye retsepty* [Volgograd region is switching to electronic recipes]. URL: <http://volgazdrav.ru/index.php/component/k2/item/8390-volgogradskiy-region-perehodit-na-elektronnyie-retseptyi.html>.

40. *Кулаков А. Электронный рецепт всегда ориентирован на пациента*. URL: <https://nn.plus.rbc.ru/partners/615aa7d37a8aa9921d62bb76>. Kulakov A. *Elektronnyy retsept vsegda orientirovan na patsienta* [The electronic prescription is always patient-oriented]. URL: <https://nn.plus.rbc.ru/partners/615aa7d37a8aa9921d62bb76>.

41. *Интеграционный сервис "Региональный электронный рецепт"*. URL: <https://e-receptum.ru/#1>. *Integratsionnyy servis "Regional'nyy elektronnyy retsept"* [Integration service "Regional electronic recipe"]. URL: <https://e-receptum.ru/#1>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

О. Н. Бурова, к. м. н., главный врач ГБУЗ НО «Детская городская поликлиника № 19 Канавинского района Нижнего Новгорода», ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

В. А. Пчелкин, врач ГБУЗ НО «Детская городская поликлиника № 19 Канавинского района Нижнего Новгорода»;

Е. Г. Новопольцева, д. м. н., доцент, зав. кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

М. А. Квасова, к. м. н., доцент кафедры факультетской и поли-

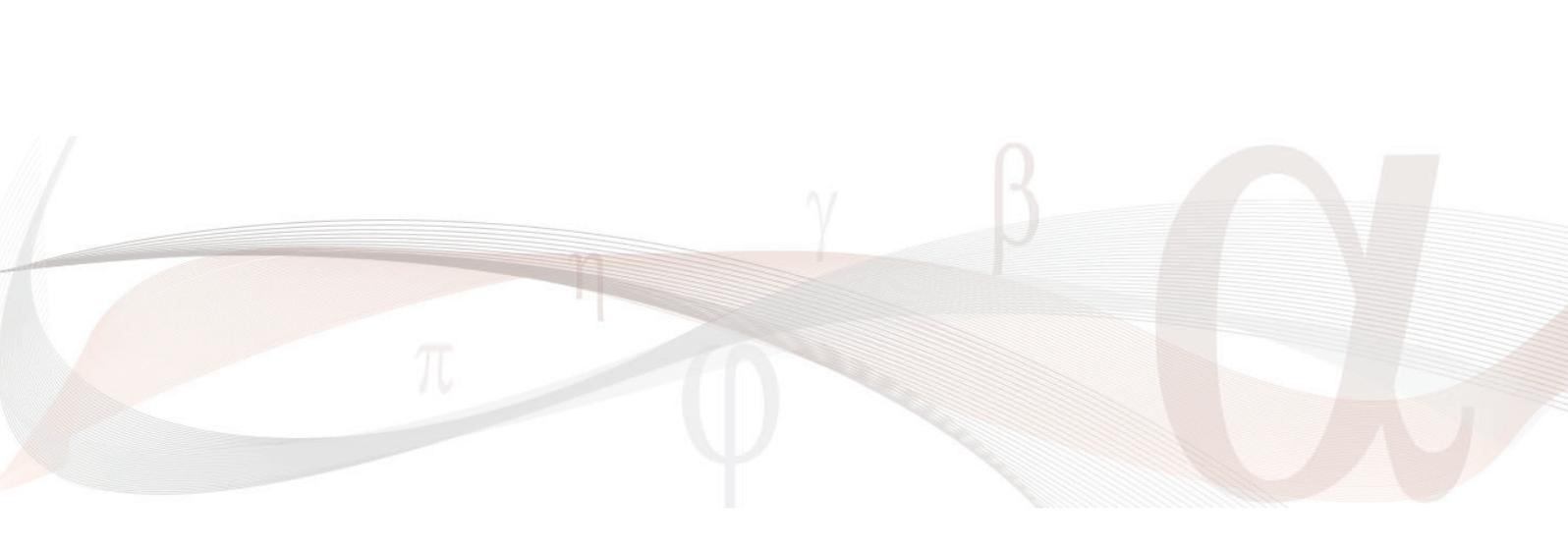
клинической педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Е. Ю. Баскакова, к. м. н., доцент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Е. Е. Ларионова, к. м. н., доцент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

В. В. Мещерякова, к. м. н., доцент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Бурова Ольга Николаевна,
e-mail: olga_burova@mail.ru



АНАЛИЗ ИНФЕКЦИОННОЙ И ПАРАЗИТАРНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ПРИВОЛЖСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА ЗА 2013–2023 ГГ.

УДК 616–036.22

3.2.2 — эпидемиология

Поступила 09.09.2024

С.А. Сарсков, М.В. Вьюшков, А.В. Полянина

Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной
Роспотребнадзора, Нижний Новгород

Цель исследования — анализ динамики заболеваемости по наиболее значимым группам инфекционных и паразитарных заболеваний в Приволжском федеральном округе за 2013–2023 гг., сравнительная характеристика инфекционной заболеваемости в 2022 и 2023 гг., косвенная оценка профилактических и противоэпидемических мероприятий, повышение качества эпидемиологического анализа.

Материалы и методы. Анализ заболеваемости инфекционными и паразитарными болезнями проводился в новых аналитических блоках «Динамический анализ групп заболеваний» и «Стандартный отчет групп заболеваний», реализованных в геоинформационном программном комплексе «Эпидемиологический атлас России. Территория федерального округа».

Результаты. Среди основных факторов риска возникновения инфекционных заболеваний высокую эпидемиологическую значимость имели факторы, способствующие передаче возбудителя аэрозольным механизмом передачи (скученность, длительный контакт с источником инфекции, нарушение режима проветривания, температуры и влажности в помещениях). При сравнительном анализе факторов риска возникновения инфекционных заболеваний в период 2013–2023 гг. отмечено сохранение таких доминирующих факторов, как скученность, длительный контакт с источником инфекции, нарушение режима проветривания и показателей микроклимата в помещениях, а также неблагоприятное санитарно-коммунальное благоустройство территории. Стоит отметить устойчивую многолетнюю тенденцию к снижению заболеваемости инфекциями, для которых доминирующими факторами риска являются низкий уровень личной гигиены, неблагоприятное санитарно-коммунальное благоустройство территории, отсутствие обеспеченности доброкачественной водой и низкая социальная ответственность. Выявлены две группы факторов риска, которые характеризуются значительным ростом суммарной заболеваемости в течение последних двух лет: нарушение санитарного режима на пищевых предприятиях и профессиональная деятельность, связанная с животными и сельскохозяйственными работами. На протяжении последних десяти лет суммарная заболеваемость инфекциями (без учета COVID-19), которые могут привести к возникновению чрезвычайных ситуаций в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения, сохраняется на стабильном уровне. Для суммарной заболеваемости социально значимыми инфекциями в Приволжском федеральном округе характерна устойчивая многолетняя тенденция к снижению. Природно-очаговые инфекции продолжают оставаться одними из наиболее значимых для Приволжского федерального округа в структуре инфекционной патологии. Отмечен стабильный уровень суммарной заболеваемости инфекциями, управляемыми средствами иммунопрофилактики, на протяжении последних десяти лет, но в 2023 г. зафиксирован резкий подъем вследствие кратного увеличения зарегистрированных случаев гриппа в округе.

Заключение. Объединение инфекций общим признаком с последующим анализом дополнительных характеристик, влияющих на эпидемический процесс, может расширить представления о пространственно-временной вариабельности заболеваемости актуальными инфекционными и паразитарными болезнями на всех административно-территориальных уровнях Приволжского федерального округа, выявить современные региональные эпидемиологические особенности и способствовать взаимодополняющему научному обоснованию предложений для принятия решений органами испол-

нительной власти и проведению своевременных профилактических и противоэпидемических мероприятий по снижению заболеваемости или минимизации экономических ущербов от этих болезней.

Ключевые слова: анализ инфекционной и паразитарной заболеваемости; геоинформационные системы в эпидемиологии; группы нозологий.

ANALYSIS OF INFECTIOUS AND PARASITIC DISEASES POPULATION IN THE PRIVOLZHISKY FEDERAL DISTRICT FOR 2013–2023

S.A. Sarskov, M.V. Vyushkov, A.V. Polyanina

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rosпотребнадзор), Nizhny Novgorod

Objective. The aim of the study was to analyze the dynamics of morbidity for the most significant groups of infectious and parasitic diseases in the Volga Federal District for the period from 2013 to 2023, conduct a comparative analysis of infectious disease morbidity in 2022 and 2023, indirectly assess preventive and anti-epidemic measures, and improve the quality of epidemiological analysis.

Materials and Methods. The analysis of infectious and parasitic disease incidence was conducted using the new analytical modules "Dynamic Analysis of Disease Groups" and "Standard Report of Disease Groups," implemented in the geographic information system "Epidemiological Atlas of Russia: Territory of the Federal District."

Results. Among the primary risk factors for infectious diseases, those contributing to aerosol transmission of pathogens (overcrowding, prolonged contact with infection sources, improper ventilation, temperature, and humidity control in premises) were of significant epidemiological importance. In the comparative analysis of risk factors for infectious diseases during 2013–2023, persistent factors such as overcrowding, prolonged contact with sources of infection, improper ventilation, and unfavorable indoor microclimate conditions, as well as poor sanitary and municipal infrastructure, were noted. A consistent long-term trend of declining morbidity from infections for which low levels of personal hygiene, inadequate sanitation, poor access to clean water, and low social responsibility were dominant risk factors was observed. Two groups of risk factors were identified that saw a significant increase in overall morbidity over the last two years: violations of sanitary regimes in food enterprises and professional activities involving animals and agricultural work. Over the past ten years, the overall incidence of infectious diseases (excluding COVID-19) that could lead to emergencies in public health has remained stable. The overall incidence of socially significant infectious diseases in the Volga Federal District has consistently declined over the years. Zoonotic infections continue to be one of the most significant infection-related health issues in the region. A stable level of incidence from vaccine-preventable infections has been maintained over the last decade, but a sharp increase was recorded in 2023 due to a significant rise in the number of reported flu cases in the district.

Conclusion. The grouping of infections based on common characteristics, followed by the analysis of additional factors affecting the epidemic process, could expand the understanding of the spatial-temporal variability of morbidity from current infectious and parasitic diseases at all administrative-territorial levels of the Volga Federal District. This approach would help identify contemporary regional epidemiological patterns and support evidence-based proposals for decision-making by executive authorities, as well as timely preventive and anti-epidemic measures to reduce morbidity and minimize the economic impact of these diseases.

Key words: analysis of infectious and parasitic morbidity; geographic information systems in epidemiology; disease groups.

ВВЕДЕНИЕ

Анализ инфекционной заболеваемости остается актуальной и важнейшей задачей современной эпидемиологии. Один из способов реализации данной задачи — анализ пространственного и временного распределения различных нозологических форм и характера их многолетних тенденций [1]. Одним из приоритетных инструментов анализа эпидемиологической ситуации служит использование геоинформационных систем (ГИС), геопорталов, региональных и/или локальных эпидемиологических атласов или аналитических систем, количество которых за последнее время на территории России значительно выросло [2]. Наиболее важным результатом использования таких систем является формирование аналитической информации по тем или иным нозологическим формам в виде аналитических справок, информационных бюллетеней, докладов, статей, с возможностью предоставления статистических данных, расчета относительных показателей, удельного веса, построением графиков, диаграмм и пр., для описания эпидемиологической ситуации по изучаемой нозологии.

ГИС для анализа эпидемиологической ситуации в Приволжском федеральном округе (ПФО) на базе института применяются с 2000-х годов [3], с ежегодными публикациями информационных бюллетеней «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях населения Приволжского федерального округа» [4]. Бюллетень формируется на основе информации баз данных геоинформационного программного комплекса с использованием аналитического блока. Базы данных созданы при участии управлений Роспотребнадзора в субъектах Приволжского федерального округа. Для удобства предоставления данных информация по анализируемым инфекциям объединяется в тематические блоки (социально значимые инфекции, вакциноуправляемые инфекционные болезни, кишечные инфекции и т.д.) по аналогии с государственными докладами о санитарно-эпидемиологическом благополучии населения [5]. Подобные работы объединяет индивидуальный подход / подробный анализ каждой конкретной нозологии или ряда нозологических форм. В рамках действующей формы федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» для косвенной оценки профилактических и противоэпидемических мероприятий за последние 10 лет было принято решение провести дополнительный ретроспективный анализ и сравнительный анализ заболеваемости инфекциями, объединенными общим признаком, за 2022 и 2023 гг., который бы характеризовал эпидемиологическую ситуацию с разных сторон.

Цель исследования — анализ динамики заболеваемости по наиболее значимым группам инфекционных и паразитарных заболеваний в Приволжском

федеральном округе за 2013–2023 гг., сравнительная характеристика инфекционной заболеваемости в 2022 и 2023 гг., косвенная оценка профилактических и противоэпидемических мероприятий, повышение качества эпидемиологического анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами для исследования послужили:

— файлы форм федерального статистического наблюдения № 1 и № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» [6];

— данные о численности и возрастном составе населения в разрезе субъектов Российской Федерации, предоставленные управлениями Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации в Приволжском федеральном округе;

— существующие классификации нозологических форм и иные характеристики, потенциально формирующие группы, на основе данных литературы [7–10] и действующих нормативно-правовых документов [11–14].

В процессе работы исходные данные, включающие различные характеристики заболеваний, были конвертированы в набор взаимосвязанных таблиц с дальнейшей организацией их в реляционную базу данных атласа, имеющую возможность корректировки и добавления новых данных (новое заболевание, группировка и т.д.). База данных находится под управлением свободной реляционной системы управления базами данных MySQL. Анализ проводился в новых аналитических блоках «Динамический анализ групп заболеваний» и «Стандартный отчет групп заболеваний», реализованных в геоинформационном программном комплексе «Эпидемиологический атлас России. Территория федерального округа», аккумулирующем данные по всем нозологическим формам инфекционной и паразитарной заболеваемости по субъектам ПФО, который предназначен для осуществления мониторинга, эпидемиологического анализа (расчеты статистических показателей, ранжирование по группам инфекций, территорий или контингентов по атрибутивному признаку и т.д.) и визуализации данных (предоставление различных графиков и диаграмм, которые являются динамически обновляемыми и формируются каждый раз на основе запроса) [15]. Для проведения эпидемиологического анализа были выбраны наиболее актуальные группы инфекций: социально значимые, инфекции, управляемые средствами иммунопрофилактики, природно-очаговые, а также проанализированы факторы риска.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди факторов риска возникновения инфекционных заболеваний высокую эпидемиологическую значимость имели факторы, которые способствуют пе-

редаче инфекции аэрозольным механизмом передачи (скупенность, длительный контакт с источником инфекции, нарушения режима проветривания и показателей микроклимата в помещениях). Отмечается стабильная ситуация по суммарной заболеваемости инфекционными болезнями с аэрозольным механизмом передачи возбудителя с повышением значений в 2020–2022 гг. (29.346,7; 28.684,2; 31.217,1⁰/₀₀₀₀ соответственно) и со значительным снижением в 2023 г. (24.959,8⁰/₀₀₀₀) до среднемноголетнего уровня (25.266,3⁰/₀₀₀₀).

Наиболее высокие показатели инцидентности, кумулятивной заболеваемости с вышеперечисленными факторами риска, превышающие среднеокружной уровень, в 2023 г. отмечаются в шести регионах: Удмуртской Республике (40.772,1⁰/₀₀₀₀, в 1,5 раза), Кировской области (33.280,3⁰/₀₀₀₀, в 1,3 раза), Пермском крае (31.561,6⁰/₀₀₀₀, в 1,2 раза), Саратовской (31.464,3⁰/₀₀₀₀, в 1,2 раза), Ульяновской (28.891,5⁰/₀₀₀₀) и Нижегородской (27.798,2⁰/₀₀₀₀) областях. Наименьшие значения данного показателя зарегистрированы в Республике Марий Эл (2140,5⁰/₀₀₀₀, в 12,3 раза), Пензенской области (17.985,4⁰/₀₀₀₀, в 1,5 раза) и Республике Татарстан (19.023,5⁰/₀₀₀₀, в 1,4 раза).

Стоит отметить устойчивую многолетнюю тенденцию к снижению заболеваемости с такими доминирующими факторами риска, как неблагоприятное санитарно-коммунальное благоустройство территории (величина достоверности $R^2=0,79$), низкий уровень личной гигиены ($R^2=0,68$), отсутствие обеспеченности доброкачественной водой ($R^2=0,95$) и низкая социальная ответственность ($R^2=0,87$).

Наиболее высокие показатели инцидентности, кумулятивной заболеваемости с фактором риска «неблагоприятное санитарно-коммунальное благоустройство территории», превышающие среднеокружной (417,3⁰/₀₀₀₀), в 2023 г. отмечаются в шести регионах: Чувашской Республике (924,2⁰/₀₀₀₀, в 2,2 раза), Кировской (634,6⁰/₀₀₀₀, в 1,5 раза), Ульяновской (504,9⁰/₀₀₀₀), Саратовской (452,7⁰/₀₀₀₀) областях, Пермском крае (452,6⁰/₀₀₀₀) и Удмуртской Республике (450,7⁰/₀₀₀₀). Наименьшие значения данного показателя зарегистрированы в Республике Марий Эл (42,1⁰/₀₀₀₀, в 9,9 раза), Самарской (314,2⁰/₀₀₀₀, в 1,3 раза), Оренбургской (327,4⁰/₀₀₀₀) и Нижегородской (357,2⁰/₀₀₀₀) областях.

Наиболее высокие показатели инцидентности, кумулятивной заболеваемости с фактором риска «низкий уровень личной гигиены», превышающие среднеокружной (196,4⁰/₀₀₀₀), в 2023 г. отмечаются в четырех регионах: Пермском крае (393,8⁰/₀₀₀₀, в 2,0 раза), Удмуртской Республике (367,2⁰/₀₀₀₀, в 1,9 раза), Республике Татарстан (262,1⁰/₀₀₀₀, в 1,3 раза) и Ульяновской области (241,4⁰/₀₀₀₀). Наименьшие значения данного показателя зарегистрированы в Республике Башкортостан (71,9⁰/₀₀₀₀, в 2,7 раза), Самарской области (108,3⁰/₀₀₀₀, в 1,8 раза), Республике Марий Эл

(137,1⁰/₀₀₀₀, в 1,4 раза) и Нижегородской области (158,5⁰/₀₀₀₀).

Наиболее высокие показатели инцидентности, кумулятивной заболеваемости с фактором риска «отсутствие обеспеченности доброкачественной водой», превышающие среднеокружной (12,2⁰/₀₀₀₀), в 2023 г. отмечаются в трех регионах: Чувашской Республике (57,2⁰/₀₀₀₀, в 4,7 раза), Пермском крае (31,6⁰/₀₀₀₀, в 2,6 раза) и Республике Марий Эл (23,7⁰/₀₀₀₀, в 1,9 раза). Наименьшие значения данного показателя зарегистрированы в Нижегородской области (3,7⁰/₀₀₀₀, в 3,2 раза), Ульяновской (4,3⁰/₀₀₀₀, в 2,8 раза), Самарской (4,7⁰/₀₀₀₀, в 2,5 раза) и Пензенской (5,3⁰/₀₀₀₀, в 2,3 раза) областях.

Наиболее высокие показатели инцидентности, кумулятивной заболеваемости с фактором риска «низкая социальная ответственность», превышающие среднеокружной (90,6⁰/₀₀₀₀), в 2023 г. отмечаются в трех регионах: Самарской (136,4⁰/₀₀₀₀, в 1,5 раза), Оренбургской (129,6⁰/₀₀₀₀, в 1,4 раза) и Ульяновской (116,8⁰/₀₀₀₀, в 1,3 раза) областях. Наименьшие значения данного показателя зарегистрированы в Республике Марий Эл (29,7⁰/₀₀₀₀, в 3,1 раза), Кировской области (60,6⁰/₀₀₀₀, в 1,5 раза), Республике Мордовия (62,8⁰/₀₀₀₀, в 1,4 раза) и Чувашской Республике (66,5⁰/₀₀₀₀, в 1,3 раза).

Необходимо отметить, что две группы риска характеризуются значительным ростом суммарной заболеваемости в течение последних двух лет: нарушения санитарного режима на пищевых предприятиях (темп прироста составил +75,7%, +37,3% в 2022, 2023 гг. соответственно) и профессиональная деятельность, связанная с животными и сельскохозяйственными работами (темп прироста составил +134,1%, +38,5% в 2022, 2023 гг. соответственно).

Наиболее высокие показатели инцидентности, кумулятивной заболеваемости с фактором риска «нарушения санитарного режима на пищевых предприятиях», превышающие среднеокружной (4,8⁰/₀₀₀₀), в 2023 г. отмечаются в четырех регионах: Пермском крае (13,4⁰/₀₀₀₀, в 2,8 раза), Удмуртской Республике (11,7⁰/₀₀₀₀, в 2,4 раза), Кировской (10,5⁰/₀₀₀₀, в 2,2 раза) и Пензенской (7,7⁰/₀₀₀₀, в 1,6 раза) областях. Наименьшие значения данного показателя зарегистрированы в Республике Башкортостан (1,3⁰/₀₀₀₀, в 3,7 раза), Ульяновской (1,8⁰/₀₀₀₀, в 2,6 раза), Самарской (1,9⁰/₀₀₀₀, в 2,5 раза), Саратовской (2,2⁰/₀₀₀₀, в 2,1 раза) областях и Республике Татарстан (2,6⁰/₀₀₀₀, в 1,8 раза).

Наиболее высокие показатели инцидентности, кумулятивной заболеваемости с фактором риска «профессиональная деятельность, связанная с животными и сельскохозяйственными работами», превышающие среднеокружной (0,6⁰/₀₀₀₀), в 2023 г. отмечаются в двух регионах: Удмуртской Республике (3,4⁰/₀₀₀₀, в 1,5 раза) и Пензенской области (129,6⁰/₀₀₀₀, в 1,4 раза). Наименьшие значения дан-

ного показателя зарегистрированы в Кировской ($0,08^{0/0000}$, в 3,1 раза), Оренбургской ($0,1^{0/0000}$, в 1,5 раза) областях и Чувашской Республике ($0,2^{0/0000}$, в 1,3 раза). Согласно данным Управления Роспотребнадзора по республикам Мордовия и Марий Эл, случаи заболевания, связанные с фактором риска «профессиональная деятельность, связанная с животными и сельхозработами», в субъектах не регистрировались.

При сравнительном анализе заболеваемости по факторам риска в период 2013–2023 гг. отмечено сохранение таких доминирующих факторов, как скученность, длительный контакт с инфекционным больным, нарушения режима проветривания, влажности и температуры в помещениях, а также неблагоприятное санитарно-коммунальное благоустройство территории, с незначительными колебаниями удельного веса остальных. Стоит отметить снижение уровней кумулятивной заболеваемости в 2023 г. по сравнению с 2013 г. в группе факторов риска:

- неблагоприятное санитарно-коммунальное благоустройство территории (2013 г. — 2,7%, 2023 г. — 1,5%, 2013 г. — $655,2^{0/0000}$, 2023 г. — $417,3^{0/0000}$, в 1,6 раза);
- низкий уровень личной гигиены (2013 г. — 1,3%, 2023 г. — 0,7%, 2013 г. — $327,7^{0/0000}$, 2023 г. — $196,4^{0/0000}$, в 1,7 раза);
- низкая социальная ответственность (2013 г. — 0,7%, 2023 г. — 0,3%, 2013 г. — $166,7^{0/0000}$, 2023 г. — $90,6^{0/0000}$, в 1,8 раза);
- отсутствие обеспеченности доброкачественной водой (2013 г. — 0,2%, 2023 г. — 0,04%, 2013 г. — $48,7^{0/0000}$, 2023 г. — $12,2^{0/0000}$, в 4,0 раза);
- нарушения санитарного режима на пищевых предприятиях (2013 г. — 0,03%, 2023 г. — 0,02%, 2013 г. — $8,7^{0/0000}$, 2023 г. — $4,8^{0/0000}$, в 1,8 раза).

Показатель инцидентности ряда групп заболеваний с факторами риска: скученность, длительный контакт с источником инфекции, нарушение режима проветривания и показателей микроклимата в помещениях — по сравнению с предыдущим периодом наблюдения увеличился из-за пандемии коронавирусной инфекции (2013 г. — 95,0%, 2023 г. — 97,2%, 2013 г. — $23.271^{0/0000}$, 2023 г. — $26.371,8^{0/0000}$); пребывание в зоне природного очага (2013 г. — 0,06%, 2023 г. — 0,04%, 2013 г. — $15,5^{0/0000}$, 2023 г. — $19,2^{0/0000}$); профессиональная деятельность, связанная с животными и сельскохозяйственными работами (2013 г. — 0,002%, 2023 г. — 0,002%, 2013 г. — $0,4^{0/0000}$, 2023 г. — $0,6^{0/0000}$).

Суммарная заболеваемость инфекциями (без учета COVID-19), которые могут привести к возникновению чрезвычайных ситуаций в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения, находится на стабильном уровне в течение последних десяти лет. Стоит отметить, что показатели заболеваемости природно-очаговыми инфекциями в ПФО

регистрировались в несколько раз ниже среднемноголетнего уровня в 2020 г. (в 3,4 раза) и 2021 г. (в 2,7 раза), а в 2022–2023 гг. приблизились ($4,1$ и $4,4^{0/0000}$ соответственно) к среднеокружному среднемноголетнему уровню ($5,6^{0/0000}$). Природно-очаговые инфекции продолжают оставаться одними из наиболее значимых для ПФО в структуре инфекционной патологии. Наиболее высокие показатели заболеваемости природно-очаговыми инфекциями традиционно регистрируются в Кировской области ($29,5^{0/0000}$, выше среднеокружного значения за 2023 г. в 5,2 раза), Удмуртской Республике ($11,8^{0/0000}$, в 2,1 раза), Пермском крае ($10,7^{0/0000}$, в 1,9 раза) и Пензенской области ($8,6^{0/0000}$, в 1,5 раза). Наименьшие значения данного показателя отмечаются в Оренбургской ($0,6^{0/0000}$, в 9,3 раза), Саратовской, Самарской областях и Республике Марий Эл (по $0,9^{0/0000}$, в 6,2 раза).

Суммарная заболеваемость социально значимыми инфекциями в ПФО характеризуется устойчивой многолетней тенденцией к снижению заболеваемости (величина достоверности $R^2=0,88$). Стоит отметить значительное снижение уровней кумулятивной заболеваемости в 2023 г. по сравнению с 2013 г. в 1,9 раза (2013 г. — $219,5^{0/0000}$, 2023 г. — $117,2^{0/0000}$). Наиболее высокие показатели кумулятивной заболеваемости социально значимыми инфекциями, превышающие среднеокружной, в 2023 г. отмечаются в пяти регионах: Самарской ($169,5^{0/0000}$, в 1,4 раза), Оренбургской ($168,6^{0/0000}$, в 1,4 раза), Ульяновской ($147,1^{0/0000}$, в 1,3 раза), Саратовской ($130,9^{0/0000}$) областях и Пермском крае ($128,3^{0/0000}$). Наименьшие значения данного показателя зарегистрированы в Республике Марий Эл ($29,7^{0/0000}$, в 4,0 раза), Кировской области ($76,6^{0/0000}$, в 1,5 раза) и Республике Мордовия ($79,6^{0/0000}$, в 1,5 раза).

Суммарная заболеваемость инфекциями, управляемыми средствами иммунопрофилактики, характеризуется стабильным течением на протяжении последних десяти лет, с резким подъемом в 2023 г. (из-за кратного увеличения зарегистрированных случаев гриппа в целом по округу). Наиболее высокие показатели кумулятивной заболеваемости вакциноуправляемыми инфекциями, превышающие среднеокружной уровень ($270,8^{0/0000}$), в 2023 г. отмечаются в пяти регионах: Пензенской области ($1000,1^{0/0000}$, в 3,7 раза), Республике Марий Эл ($490,0^{0/0000}$, в 1,8 раза), Удмуртской Республике ($418,1^{0/0000}$, в 1,5 раза), Пермском крае ($373,6^{0/0000}$, в 1,4 раза), Республике Татарстан ($315,6^{0/0000}$). Наименьшие значения данного показателя зарегистрированы в Республике Мордовия ($114,9^{0/0000}$, в 2,4 раза), Нижегородской области ($128,8^{0/0000}$, в 2,1 раза) и Республике Башкортостан ($152,7^{0/0000}$, в 1,7 раза).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Объединение инфекций общим признаком с по-

следующим анализом дополнительных характеристик, влияющих на эпидемический процесс, может расширить представления о пространственно-временной вариабельности заболеваемости актуальными инфекционными и паразитарными болезнями на всех административно-территориальных уровнях Приволжского федерального округа (районы субъектов, субъекты округа, округ в целом), выявить современные региональные эпидемиологические особенности и способствовать взаимодополняющему научному обоснованию предложений для принятия решений органами исполнительной власти и проведению своевременных профилактических и противоэпидемических мероприятий по снижению заболеваемости или минимизации экономических ущербов от этих болезней. Для дополнительного эпидемиологического анализа были выбраны наиболее актуальные для Приволжского федерального округа группы инфекций: социально значимые, инфекции, управляемые средствами иммунопрофилактики, природно-очаговые, а также некоторые факторы риска. В новых аналитических блоках «Динамический анализ групп заболеваний» и «Стандартный отчет групп заболеваний» было проанализировано 14 групп (кумулятивно 76 подгрупп). Количество сформированных групп и подгрупп не является окончательным и может меняться в случае необходимости.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Болотин Е.И., Ананьев В.Ю., Федорова С.Ю. Инфекционная заболеваемость: некоторые теоретические и практические обобщения. *Здоровье населения и среда обитания* 2011; 1: 27–30. Bolotin E.I., Anan'ev V.Yu., Fedorova S.Yu. Infectious diseases: some theoretical and practical generalization. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitania* 2011; 1: 27–30.
2. Карелин А.О., Ломтев А.Ю., Горбанев С.А., Еремин Г.Б., Новикова Ю.А. Применение географических информационных систем для совершенствования санитарно-эпидемиологического надзора и социально-гигиенического мониторинга. *Гигиена и санитария* 2017; 96(7): 620–622, <https://doi.org/10.1882/0016-9900-2017-96-7-620-622>. Karelin A.O., Lomtev A.Yu., Gorbanev S.A., Yeremin G.B., Novikova Yu.A. The use of geographic information systems (gis) for improving sanitary-epidemiological surveillance and socio-hygienic monitoring. *Gigiena i sanitariya* 2017; 96(7): 620–622, <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2017-96-7-620-622>.
3. Вьюшков М.В., Зайцева Н.Н., Ефимов Е.И., Китаева Л.С., Побединский Г.Г., Сарсков С.А. Геоинформационные технологии в эпидемиологии — актуальное научное направление деятельности НИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной. *Здоровье населения и среда обитания* 2021; 4: 31–42, <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-31-42>. Vyushkov M.V., Zaitseva N.N., Efimov E.I., Kitaeva L.S., Pobedinsky G.G., Sarskov S.A. Geographic Information Technologies in Epidemiology — an up-to-date research direction of academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitania* 2021; 4: 31–42, <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-31-42>.
4. Сарсков С.А., Вьюшков М.В. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях населения Приволжского федерального округа за 2023 год. Информационный бюллетень № 14. Н.Новгород: НИИЭМ; 2023. Sarskov S.A., Vyushkov M.V. *Svedeniya ob infektsionnykh i parazitarnykh zabolevaniyakh naseleniya Privolzhskogo federal'nogo okruga za 2023 god. Informatsionnyy byulleten' No.14* [Information on infectious and parasitic diseases of the population of the Volga Federal District in 2023. Newsletter No.14]. Nizhny Novgorod: NNIEEM; 2023.
5. Государственный доклад "О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году". *Gosudarstvennyy doklad "O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2022 godu"* [State report "On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2022"].
6. Приказ Росстата от 29.12.2023 г. № 710 "Об утверждении форм федерального статистического наблюдения с указаниями по их заполнению для организации Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека федерального статистического наблюдения за санитарным состоянием субъекта Российской Федерации". *Prikaz Rosstat'a ot 29.12.2023 g. No.710 "Ob utverzhdenii form federal'nogo statisticheskogo nablyudeniya s ukazaniyami po ikh zapolneniyu dlya organizatsii Federal'noy sluzhboy po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka federal'nogo statisticheskogo nablyudeniya za sanitarnym sostoyaniem sub'ekta Rossiyskoy Federatsii"* [Rosstat Order No.710 dated 12/29/2023 "On Approval of Federal Statistical Observation Forms with instructions on how to Fill them out for the Organization by the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare of Federal Statistical monitoring of the sanitary condition of a Subject of the Russian Federation"].
7. Брико Н.И., Покровский В.И. *Эпидемиология*. М: ГЭОТАР-Медиа; 2017. Briko N.I., Pokrovskiy V.I. *Epidemiologiya* [Epidemiology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017.
8. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И. *Инфекционные болезни и эпидемиология*. М: ГЭОТАР-Медиа; 2016. Pokrovskiy V.I., Pak S.G., Briko N.I. *Infektsionnye bolezni i epidemiologiya* [Infectious diseases and epidemiology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017.
9. Бражников А.Ю., Брико Н.И., Кирьянова Е.В. и др. *Общая эпидемиология с основами доказательной медицины. Руководство к практическим занятиям*. М: ГЭОТАР-Медиа; 2017. Brazhnikov A.Yu., Briko N.I., Kir'yanova E.V. et al. *Obshchaya epidemiologiya s osnovami dokazatel'noy meditsiny. Rukovodstvo k prakticheskim zanyatiyam* [General epidemiology with the basics of evidence-based medicine. A guide to practical exercises]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017.
10. Ющук Н.Д., Мартынов Ю.В., Кухтевич Е.В., Гришина Ю.Ю. *Эпидемиология инфекционных болезней*. М: ГЭОТАР-Медиа; 2023. Yushchuk N.D., Martynov Yu.V., Kukhtevich E.V., Grishina

Yu.Yu. *Epidemiologiya infektionnykh bolezney* [Epidemiology of infectious diseases]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013.

11. Приказ Минздрава России от 27.05.1997 г. № 170 "О переходе органов и учреждений здравоохранения Российской Федерации на международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра". *Prikaz Minzdrava Rossii ot 27.05.1997 g. No.170 "O perexhode organov i uchrezhdeniy zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii na mezhdunarodnyu statisticheskuyu klassifikatsiyu bolezney i problem, svyazannykh so zdorov'em, X peresmotra"* [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No.170 dated 05/27/1997 "On the transition of health authorities and institutions of the Russian Federation to the International Statistical Classification of diseases and health-related problems, X revision"].

12. Приказ Минздрава России от 06.12.2021 г. № 1122Н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок". *Prikaz Minzdrava Rossii ot 06.12.2021 g. No.1122N "Ob utverzhenii natsional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok, kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam i poryadka provedeniya profilakticheskikh privivok"* [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 06.12.2021 No.1122N "On approval of the national calendar of preventive vaccinations, the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications and the procedure for preventive vaccinations"].

13. Постановление Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. № 715 "Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих". *Postanovlenie Pravitel'stva Rossiyskoy Federatsii ot 1 dekabrya 2004 g. No.715 "Ob utverzhenii perechnya sotsial'no znachimykh zabolevaniy i perechnya zabolevaniy, predstavlyayushchikh opasnost' dlya okruzhayushchikh"* [Resolution of the Government of the Russian Federation No.715 dated December 1, 2004 "On approval of the list of socially significant diseases and the list of diseases that pose a danger to others"].

14. Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686–21. Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней. *Sanitarnye pravila i normy SanPiN 3.3686–21. Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya po profilaktike infektionnykh bolezney* [Sanitary rules and regulations SanPiN 3.3686–21. Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases].

15. Сарсков С.А., Вьюшков М.В., Полянина А.В., Славин С.Л., Зайцева Н.Н. Геоинформационный программный комплекс "Эпидемиологический атлас России" по актуальным инфекционным заболеваниям. *Sovremennye tekhnologii v meditsine* 2023; 15(6): 22–30, <https://doi.org/10.17691/stm2023.15.6.03>. Sarskov S.A., Vyushkov M.V., Polyaniina A.V., Slavin S.L., Zaitseva N.N. GIS software package "Epidemiological atlas of Russia" on current infectious diseases. *Sovremennye tekhnologii v medicine* 2023; 15(6): 22–30, <https://doi.org/10.17691/stm2023.15.6.03>.

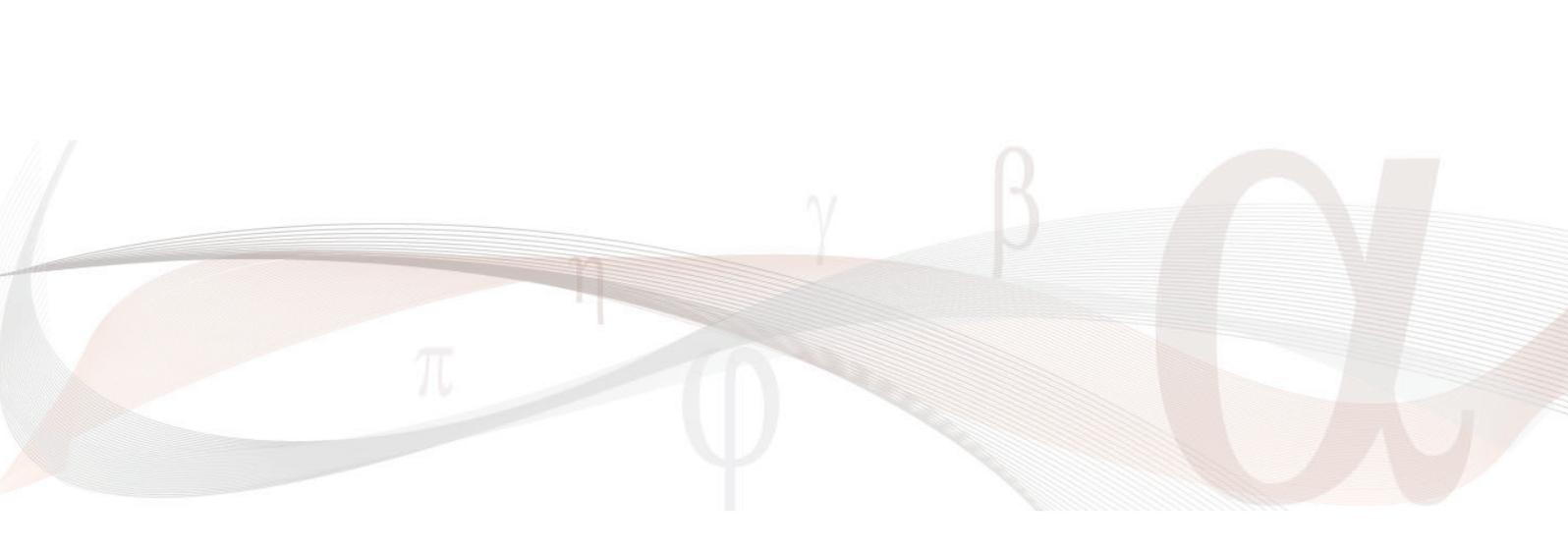
ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

С. А. Сарсков, научный сотрудник лаборатории ГИС-технологий и биоинформатики, Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора;

М. В. Вьюшков, научный сотрудник лаборатории ГИС-технологий и биоинформатики, Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора;

А. В. Полянина, к.м.н., заместитель директора по научной работе, ведущий научный сотрудник — заведующий лабораторией эпидемиологии вирусных гепатитов, Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора.

Для контактов: Сарсков Станислав Александрович, e-mail: sarskov@bk.ru



МОНИТОРИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА К ВИРУСУ ГЕПАТИТА В СОТРУДНИКОВ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ СЛУЖБЫ НИЖЕГОРОДСКОГО РЕГИОНА

УДК 616.36-036.22
3.2.2 — эпидемиология
Поступила 16.10.2024

А.В. Полянина¹, А.А. Корнева¹, А.Д. Кашникова¹, О.А. Лацплес²

¹ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород;

²ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Нижний Новгород

Цель исследования — анализ напряженности и длительности сохранения поствакцинального иммунитета к вирусу гепатита В у сотрудников противотуберкулезной службы Нижегородского региона.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужил банк сывороток крови сотрудников медицинских организаций Нижегородского региона (n=509). Определялись серологические маркеры гепатита В (HBsAg, антитела к HBsAg (анти-HBs), антитела к HBcoreAg (анти-HBcore)) методом иммуноферментного анализа с использованием сертифицированных коммерческих тест-систем АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия). Серопротективной концентрацией анти-HBs в сыворотке крови считали 10 мМЕ/мл и выше. Уровень анти-HBs от 10 до 50 мМЕ/мл считался низким, 51–100 мМЕ/мл — средним, 101–400 мМЕ/мл и более — высоким.

Результаты. На основе динамического наблюдения за группой сотрудников медицинской организации проведен анализ частоты выявления маркеров инфицирования гепатитом В, оценена напряженность и длительность сохранения поствакцинального иммунитета к вирусу гепатита В. Установлена зависимость длительности сохранения поствакцинального иммунитета от исходного уровня анти-HBs и возраста вакцинированных. С увеличением срока, прошедшего после вакцинации, уменьшается количество лиц с защитной концентрацией антител к HBsAg, что требует решения вопроса о дополнительной иммунизации.

Заключение. Показана определяющая роль серологического мониторинга в оценке уровня поствакцинального иммунитета к вирусу гепатита В с целью своевременного принятия решений о необходимости и сроках проведения бустер-иммунизации сотрудникам медицинских организаций.

Ключевые слова: гепатит В; вакцинопрофилактика; серологический мониторинг; анти-HBs; поствакцинальный иммунитет; группы риска.

MONITORING STUDIES OF POST-VACCINATION IMMUNITY TO THE HEPATITIS B VIRUS OF EMPLOYEES OF THE ANTI-TUBERCULOSIS SERVICE OF THE NIZHNY NOVGOROD REGION

A.V. Polyanina¹, A.A. Korneva¹, A.D. Kashnikova¹, O.A. Latsples²

¹FBSI "Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Academician I.N. Blokhina" of Rospotrebnadzor, Nizhny Novgorod;

²State Healthcare Institution "Nizhny Novgorod Regional Clinical Tuberculosis Dispensary," Nizhny Novgorod

Objective. To analyze the intensity and duration of post-vaccination immunity to the hepatitis B virus (HBV) among tuberculosis service employees in the Nizhny Novgorod region.

Materials and Methods. The study used a serum bank of 509 employees from medical organizations in the Nizhny Novgorod region. Serological markers of hepatitis B (HBsAg, antibodies to HBsAg (anti-HBs), antibodies to HBcoreAg (anti-HBcore)) were determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with certified commercial test systems from AO "Vector-Best" (Novosibirsk, Russia). A seroprotective anti-HBs concentration was defined as 10 mIU/ml or higher. Anti-HBs levels were categorized as follows: low (10–50 mIU/ml), moderate (51–100 mIU/ml), and high (101–400 mIU/ml or more).

Results. A dynamic observation of a group of medical organization employees analyzed the frequency of detecting HBV infection markers and assessed the intensity and duration of post-vaccination immunity to HBV. The study revealed a dependence of the duration of immunity retention on the initial anti-HBs level and the age of vaccinated individuals. Over time, the proportion of individuals with protective anti-HBs levels decreased, highlighting the need for additional immunization.

Conclusion. The study emphasized the critical role of serological monitoring in assessing post-vaccination immunity levels to HBV, enabling timely decisions regarding the necessity and timing of booster immunization for medical organization employees.

Key words: hepatitis B; vaccination; serological monitoring; anti-HBs; post-vaccination immunity; risk groups.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы гепатита В (ГВ) обусловлена весомым экономическим ущербом, медико-социальной и эпидемиологической значимостью заболевания, повсеместным распространением, высокой частотой неблагоприятных исходов инфекции и активным вовлечением в эпидемический процесс лиц трудоспособного возраста [1–4]. Согласно информации Всемирной организации здравоохранения, в 2023 г. в мире насчитывалось 294 млн человек, живущих с хроническим гепатитом В (ХГВ), при этом ежегодно происходит около 1,2 млн новых случаев инфицирования, более 820 тыс. погибают от инфекции, в результате развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1, 5]. По данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 г.» на фоне устойчивой тенденции к снижению уровня заболеваемости острым гепатитом В (ОГВ) (0,33 на 100 тыс. населе-

ния) в стране, активность эпидемического процесса ХГВ сохраняется (8,45 на 100 тыс. населения) [4].

В 2022 г. ВОЗ приняла «Глобальную стратегию сектора здравоохранения по ВИЧ, вирусному гепатиту и инфекциям, передающимся преимущественно половым путем на 2022–2030 гг.», в которой представлены ключевые стратегические и оперативные решения, необходимые для элиминации вирусного гепатита как угрозы общественного здравоохранения к 2030 г. [3, 6].

Парентеральные вирусные гепатиты В и С относятся к основным профессиональным заболеваниям медицинского персонала, приводя к потере трудоспособности, инвалидизации, а в ряде случаев и летальным исходам. Медицинские работники являются группой риска вследствие их профессиональной деятельности, связанной с частыми контактами с кровью и другими биологическими жидкостями [7–9]. Тем не менее данная профессиональная группа может не только являться пострадавшей стороной в процессе осуществления медицинской деятельно-

сти, но и служить источником инфицирования пациентов [8]. Некоторые отечественные исследователи указывают на значительный риск профессионального инфицирования вирусом гепатита В (ВГВ) специалистов медицинских организаций (МО), который варьирует от 3,0 до 30,0% [7, 8].

Общепризнано, что иммунопрофилактика остается наиболее действенным и эффективным методом борьбы с инфекционными болезнями [6, 10]. На территории Российской Федерации кампания вакцинопрофилактики ГВ происходила поэтапно, охватывая различные социальные, профессиональные и возрастные группы населения, относящиеся к группам повышенного риска инфицирования [6]. В сентябре 2020 г. в Российской Федерации утверждена «Стратегия развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 г.», одной из задач которой является совершенствование эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями, управляемыми средствами специфической профилактики, иммунологической структурой населения и эффективностью проводимой иммунопрофилактики [11].

Несмотря на значительные успехи вакцинопрофилактики, остаются нерешенными вопросы длительности сохранения поствакцинального иммунитета, а также целесообразность и сроки проведения ревакцинации в разных группах риска [3, 5].

Цель исследования — анализ напряженности и длительности сохранения поствакцинального иммунитета к вирусу гепатита В у сотрудников противотуберкулезной службы Нижегородского региона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ эпидемического процесса ГВ на территории Нижегородской области проведен на основании данных официальной статистической отчетности Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ф. № 1, ф. № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). Полнота охвата и своевременность иммунизации против ГВ проанализированы по формам № 5 «Сведения о профилактических прививках», № 6 «Сведения о контингентах детей, подростков и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» за период 1990–2023 гг.

Материалом для исследования послужил банк сывороток крови сотрудников медицинских организаций Нижегородского региона. Объем выборки составил 509 медицинских работников, из них 461 женщина (90,5%) и 48 мужчин (9,4%), все имели данные о прививочном анамнезе, возрасте, стаже работы и образовании. Возраст участников исследования варьировал от 20 до 76 лет, средний возраст составил 49 лет [95% ДИ 44,6–53,4]. Обследуемые были распределены на 5 возрастных групп:

20–29, 30–39, 40–49, 50–59 и старше 60 лет. В зависимости от профобразования медицинские работники были разделены на группы: врачи (n=102), средний медицинский персонал (медицинские сестры, фельдшеры, лаборанты; n=259), младший медицинский персонал (санитары, n=148). Деятельность медицинских работников отличается широким спектром и разнообразием проводимых медицинских процедур, в связи с этим весь персонал был разделен на 4 категории в зависимости от профиля отделений: поликлинический, хирургический, терапевтический и лабораторная служба. Обследуемые сотрудники были иммунизированы против ГВ рекомбинантной вакциной «Регевак В» (АО «Биннофарм», Россия) в разные годы по стандартной схеме (0–1–6 мес). В зависимости от срока давности проведения вакцинации против ГВ все медицинские работники были распределены на следующие группы: до 1 года, 1–5, 6–10, 11–15 и более 15 лет.

С целью выявления медперсонала, имеющего постморбидный или поствакцинальный иммунитет, определялись серологические маркеры ГВ (HBsAg, антитела к HBsAg, суммарные антитела к HBcoreAg) методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием сертифицированных коммерческих тест-систем АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия). Серопротективной концентрацией специфических антител (анти-HBs) в сыворотке крови считали 10 мМЕ/мл и выше. Уровень анти-HBs от 10 до 50 мМЕ/мл считался низким, 51–100 мМЕ/мл — средним, 101–400 мМЕ/мл и более — высоким.

Для статистической обработки результатов применялись математические инструменты прикладной программы Microsoft Office Excel (2013 г.). Тенденцию динамики эпидемического процесса оценивали методом наименьших квадратов, количественную оценку изменения интенсивности проводили путем среднегодовой темпа прироста/снижения. Полученные в работе результаты подвергались статистической обработке с вычислением средней величины (M) и стандартной ошибки (m) по методу Клоппера–Пирсона с указанием границ 95,0% доверительного интервала (95,0% ДИ) для долей или в виде стандартного отклонения ($\bar{x} \pm 2\sigma$), в том числе для среднегодовой темпа прироста/снижения. Проверка выборки на нормальность распределения проводилась с использованием метода Колмогорова–Смирнова. Для сравнения независимых совокупностей данных применялся U-критерий Манна–Уитни, при сравнении нескольких выборок количественных данных — критерий Краскела–Уоллиса. Для изучения связи между явлениями применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Нулевую гипотезу о равенстве значений признаков отвергали и различия между сравниваемыми показателями считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Проведение данного исследования одобрено локальным комитетом по этике ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора (протокол № 6 от 25.11.2021).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В многолетней динамике заболеваемости ОГВ в Нижегородском регионе выделено два периода:

первый — с 1990 по 2001 г., когда наблюдалась умеренная тенденция к росту заболеваемости ($T_{пр.ср.} = +3,7\%$), среднемноголетний показатель составил $26,6 \pm 0,8^{0/0000}$;

второй — с 2002 по 2023 г., характеризовался выраженной тенденцией к снижению заболеваемости ОГВ ($T_{пр.ср.} = -15,1\%$) при среднемноголетнем показателе $2,9 \pm 0,2^{0/0000}$.

Следует отметить, что с 1997 по 2002 г. произошел значительный (в 14,8 раза) рост уровня инцидентности ХГВ, с $2,8 \pm 0,9$ до $41,4 \pm 3,4^{0/0000}$ ($T_{пр.ср.} = +49,2\%$), среднемноголетний показатель заболеваемости составил $14,4 \pm 0,8^{0/0000}$. С 2003 г. зафиксировано снижение заболеваемости ХГВ с $35,1 \pm 3,2$ до $7,5 \pm 1,6^{0/0000}$ в 2023 г. ($T_{пр.ср.} = -6,8\%$). Снижение заболеваемости ГВ, несомненно, связано с введением плановой вакцинации против данной инфекции в календарь про-

филактических прививок в 1997 г. (приказ МЗ РФ № 375 от 18.12.1997) и со значительным охватом профилактическими прививками населения Нижегородского региона (рис. 1). Так, в период с 2001 по 2023 г. было достигнуто значительное увеличение охвата профилактическими прививками детского населения Нижегородского региона — с 7,7% в 2000 г. до 98,0% в 2023 г., взрослого населения — с 3,6% в 2005 г. до 91,1% в 2023 г., с наибольшим охватом вакцинацией медицинских работников (с 41,0% в 1996 г. до 98,2% в 2023 г.).

На I этапе работы была изучена распространенность маркеров инфицирования вирусом ГВ среди персонала противотуберкулезной службы Нижегородской области. В ходе серомониторинга установлено, что удельный вес лиц с наличием HBsAg составил 0,2% [95% ДИ 0,1–0,6], анти-HBcore суммарные в сочетании с анти-HBs выявлены у 2,6% [95% ДИ 1,2–4,0], «изолированные» анти-HBcore суммарные — у 0,4% [95% ДИ 0,1–1,0] медработников. Следует отметить, что маркеры инфицирования вирусом ГВ (анти-HBcore суммарные) детектировались преимущественно у среднего медицинского персонала — 2,3% [95% ДИ 1,0–3,6], реже среди врачей — 0,5% [95% ДИ 0,1–1,1]. Средний возраст медработников, имеющих постморбидный иммунитет, составил

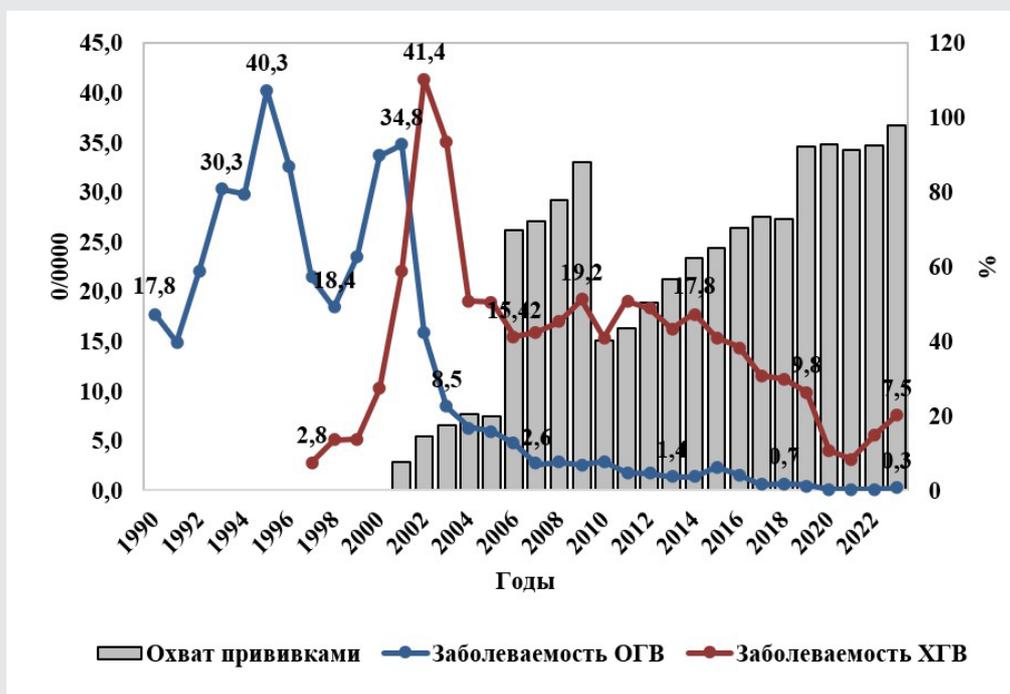


Рис. 1. Динамика заболеваемости острым и хроническим гепатитом В и охват профилактическими прививками населения Нижегородского региона с 1990 по 2023 г.

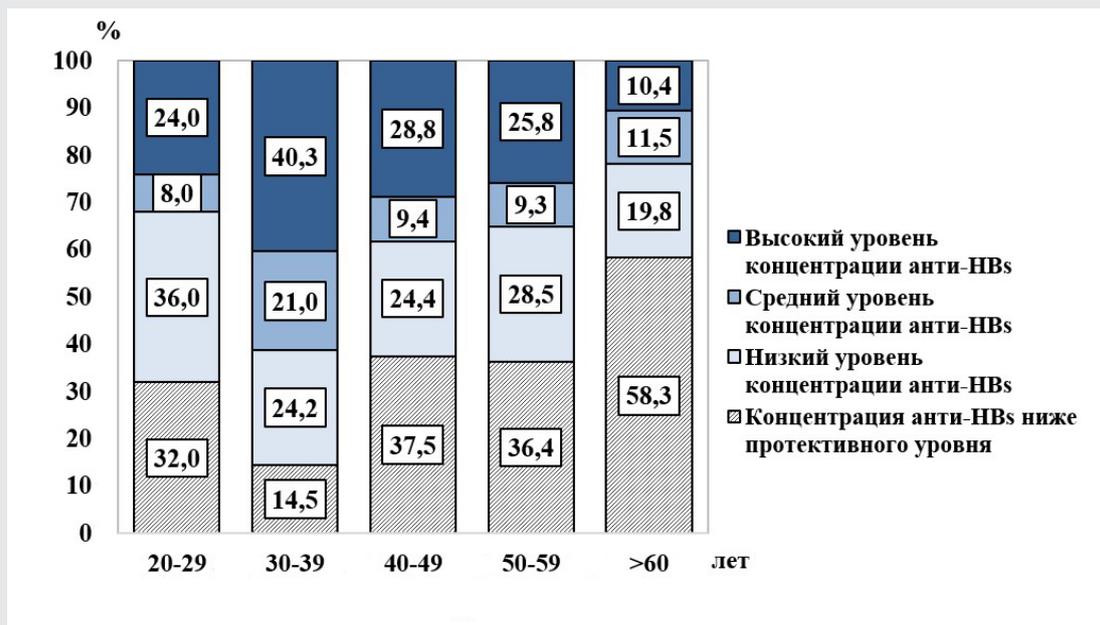


Рис. 2. Уровень напряженности поствакцинального иммунитета к гепатиту В у сотрудников медицинской организации в зависимости от возраста (%)

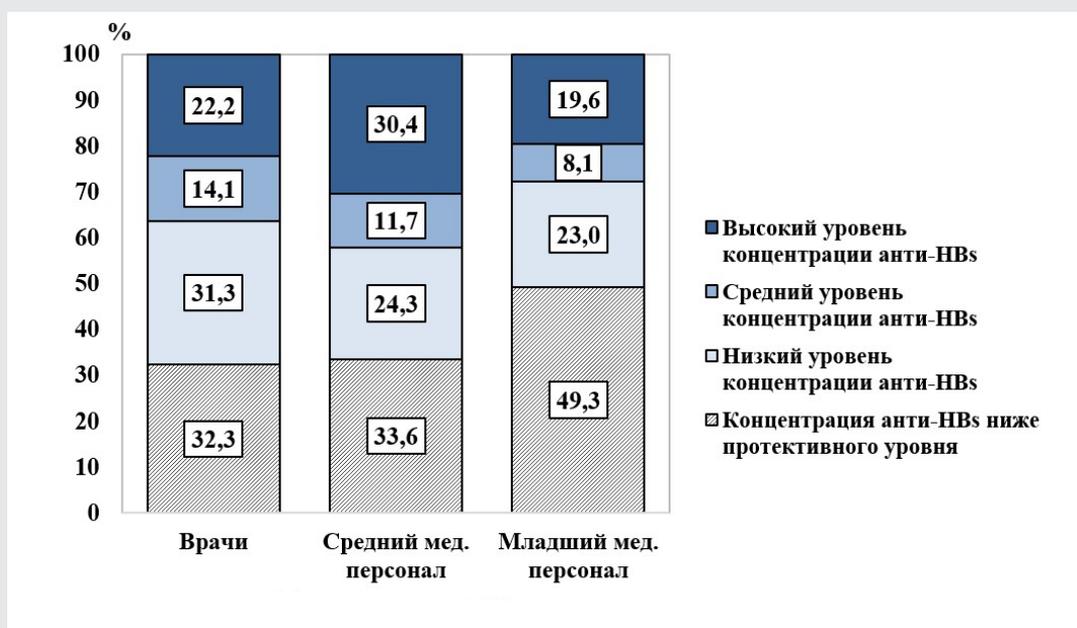


Рис. 3. Уровень напряженности поствакцинального иммунитета к гепатиту В у сотрудников медицинской организации Нижегородского региона (%)

51 год [95% ДИ 46,6–55,4], средний стаж работы — 27,9 лет [95% ДИ 23,9–31,9]. Таким образом, лица, имеющие постморбидный иммунитет, были исключены из дальнейшего исследования. Значительный интерес для оценки эффективности вакцинопрофилактики предоставляла группа медперсонала, имеющая поствакцинальный иммунитет к ВГВ. Исследуемую группу составили 494 сотрудника, средний возраст которых 49 лет [95% ДИ 44,6–53,4], средний стаж профессиональной деятельности — 28,1 года [95% ДИ 24,1–32,1].

Установлено, что более 1/3 обследованных медработников (38,1% [95% ДИ 33,7–42,5]) не имели защитного уровня анти-НВs. Доля лиц с протективным титром антител составила 61,9% [95% ДИ 57,5–66,3], причем 25,3% [95% ДИ 21,4–29,2] пришлось на работников с низким титром антител к ВГВ; 11,1% [95% ДИ 8,3–13,9] — со средним и 25,7% [95% ДИ 21,6–29,4] — с высоким уровнем серопротекции к ВГВ.

Важно отметить, что наибольшее количество лиц с протективной концентрацией анти-НВs зафиксировано в группе 30–39 лет (85,4% [95% ДИ 82,2–88,6]), наименьшее — в группе старше 60 лет (41,6% [95% ДИ 37,2–46,0]) (рис. 2), что позволило установить значимые умеренные отрицательные взаимосвязи между концентрацией поствакцинальных анти-НВs и возрастом привитых против ГВ ($r = -0,2007$, $p < 0,05$).

В категории врачей защитный титр определялся у 67,7% [95% ДИ 63,5–71,9], из которых 1/3 (31,3% [95% ДИ 27,1–35,5]) имели низкий уровень концентрации анти-НВs, 14,1% [95% ДИ 11,0–17,2] — средний и 22,2% [95% ДИ 18,5–25,9] — высокий уровень серопротекции.

В категории среднего медицинского персонала протективный уровень анти-НВs выявлен в 66,4% [95% ДИ 62,1–70,4] случаев, из которых 24,3% [95% ДИ 20,4–28,2] имели низкий титр анти-НВs, 11,7% [95% ДИ 8,8–14,6] — средний, у 30,4% [95% ДИ 26,3–34,5] лиц данной группы детектировался высокий уровень антител к НВsAg.

У младшего медицинского персонала защитный уровень анти-НВs зафиксирован в 50,7% [95% ДИ 46,2–55,2] случаев, при этом 23,0% [95% ДИ 19,2–26,8] имели низкий титр, 8,1% [95% ДИ 5,6–10,6] — средний и 19,6% [95% ДИ 16,0–23,2] высокий уровень концентрации анти-НВs (рис. 3).

Особое внимание привлекает факт отсутствия защитных анти-НВs у 1/2 части младшего медицинского персонала противотуберкулезной службы, кроме того у 23,0% из числа привитых отмечен низкий уровень антител к НВsAg, что, возможно, связано с возрастом обследуемых и/или наличием у них иммуносупрессии (средний возраст младшего медицинского персонала составил 53 года [95% ДИ 48,5–57,5]).

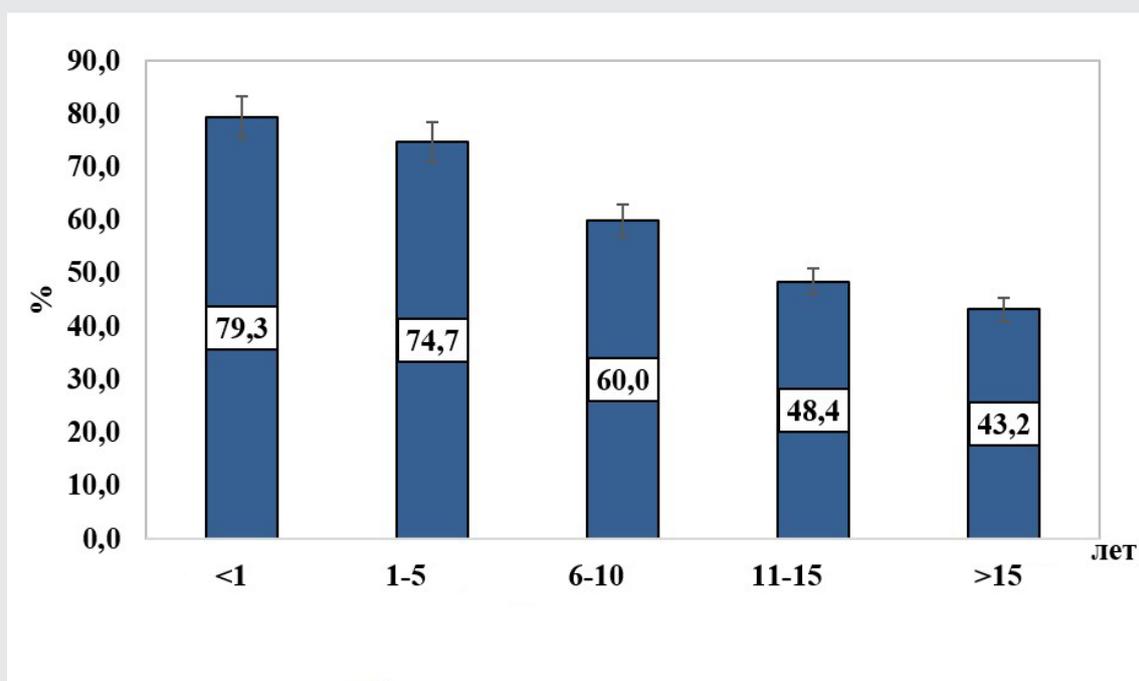


Рис. 4. Удельный вес сотрудников медицинских организаций с протективным уровнем анти-НВs (>10) в зависимости от срока иммунизации (%)

Обнаружены значительные различия в частоте выявления анти-НВs у медработников в зависимости от профиля отделения и специфики работы. Протективный уровень анти-НВs чаще детектировался у сотрудников отделений лабораторной службы (89,1% [95% ДИ 86,3–91,9]) и хирургического профиля (78,1% [95% ДИ 74,5–81,8]), реже — в отделениях терапевтического (54,9% [95% ДИ 50,4–59,4]) и поликлинического профиля (62,5% [95% ДИ 58,1–66,9]).

По результатам серологического контроля установлено, что с увеличением срока, прошедшего после вакцинации, уменьшается количество лиц с защитной концентрацией антител ($r = -0,3205$, $p < 0,05$). Выявлено, что удельный вес лиц с защитным уровнем анти-НВs, у которых с момента последней вакцинации прошло меньше года, составил 79,3% [95% ДИ 75,7–82,9], по прошествии 5 лет защитная концентрация анти-НВs сохранилась у 74,7% [95% ДИ 70,8–78,6] привитых. Необходимо отметить, что по истечении 6–10 лет после иммунизации протективный уровень антител к НВsAg детектировался у 60,0% [95% ДИ 55,6–64,4] привитых, а через 11–15 лет менее чем у половины медицинских работников сохранились анти-НВs (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Снижение инцидентности ГВ, несомненно, связано с введением плановой вакцинации против данной инфекции и значительным охватом профилактическими прививками населения Нижегородского региона. Однако, несмотря на выраженную тенденцию к снижению заболеваемости ОГВ в Нижегородской области, инцидентность ХГВ остается стабильной на протяжении последних 10 лет и составляет 10–15 случаев на 100 тыс. населения, свидетельствуя об интенсивности скрыто протекающего компонента эпидемического процесса ГВ. Полученные данные показали, что медицинские работники продолжают оставаться группой риска инфицирования парентеральными вирусными гепатитами, в том числе ГВ. Обнаружение НВsAg и/или антител к НВscoreAg при отсутствии ДНК ВГВ в сыворотке крови обследованных медицинских работников свидетельствует об имевшемся в прошлом контакте с возбудителем и/или наличии латентной инфекции.

По результатам серологического мониторинга поствакцинального иммунитета к ВГВ у сотрудников медицинских организаций выявлена тенденция снижения уровня защитных антител с увеличением возраста обследованных и времени, прошедшего с момента иммунизации. Изучение частоты обнаружения поствакцинальных антител к ВГВ среди разных профессиональных групп медицинского персонала показало, что защитный уровень анти-НВs практически идентичен у врачей и среднего звена медработников (67,7% [95% ДИ 63,5–71,9] и 66,4% [95% ДИ 62,1–70,4]

соответственно) и лишь половина младшего медперсонала имеет протективный уровень а/НВs. Установлена неравномерность распределения протективного уровня анти-НВs среди медицинского персонала различных по профилю отделений стационара. Наибольшее число лиц с защитным уровнем анти-НВs выявлено среди медицинского персонала лабораторной службы и хирургических отделений, что, возможно, связано с высокой настороженностью сотрудников и приверженностью к иммунизации против ГВ с самого начала профессиональной деятельности в силу частого контакта с биологическими жидкостями пациентов и, соответственно, большой парентеральной нагрузкой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости проведения ежегодного серомониторинга в когорте медицинского персонала за состоянием поствакцинального иммунитета для решения вопроса о целесообразности и сроках бустер-иммунизации против гепатита В.

Финансирование исследования. Исследование проводилось в рамках выполнения государственного задания по теме НИР.

Конфликт интересов, связанный с данным исследованием, отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Полянина А.В., Быстрова Т.Н., Залесских А.А. Оценка популяционного иммунитета к вирусу гепатита В у населения крупного города европейской части России. *Здоровье населения и среда обитания* 2019; 12: 62–65, <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-321-12-62-65>. Polyamina A.V., Bystrova T.N., Zaleskikh A.A. Assessment of population immunity to hepatitis B virus in the population of a large city in the european part of Russia. *Zdorov'e naselenia i sreda obitania* 2019; 12: 62–65, <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-321-12-62-65>.
- Кочетова Е.О., Шамшева О.В., Полеско И.В., Семенов А.В., Майорова О.А., Белякова В.В., Горев В.В. Особенности формирования специфического иммунитета после вакцинации против вирусного гепатита В у детей и лиц молодого возраста. *Лечащий врач* 2023; 26(6): 7–14, <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.6.001>. Kochetova E.O., Shamsheva O.V., Polesko I.V., Semenenko A.V., Maiorova O.A., Belyakova V.V., Gorev V.V. Features of the formation of specific immunity after vaccination against viral hepatitis B in children and young people. *Lechaschi vrach* 2023; 26(6): 7–14, <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.6.001>.
- Кузин С.Н., Семенов Т.А., Клушкина В.В., Власенко Н.В., Чурилова Н.С., Панасюк Я.В., Кудрявцева Е.Н., Корабельникова М.И., Дубоделов Д.В., Родионова З.С., Солопова Г.Г., Коноплева М.В., Никитин И.Г., Шулакова Н.И., Тутьельян А.В., Акимкин В.Г. Состояние популяционного иммунитета к гепатиту В населения Российской Федерации в 2017–2019 годы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2022; 21(2): 29–37, <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-2-29-37>. Kuzin S.N., Semenenko T.A., Klushkina V.V.,

Vlasenko N.V., Churilova N.S., Panasyuk Ya.V., Kudryavtseva E.N., Korabel'nikova M.I., Dubodelov D.V., Rodionova Z.S., Solopova G.G., Konopliova M.V., Nikitin I.G., Shulakova N.I., Tutelian A.V., Akimkin V.G. Herd immunity to Hepatitis B in the Russian Federation in 2017–2019. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika* 2022; 21(2): 29–37, <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-2-29-37>.

4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году. Государственный доклад. М: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2024; 364 с. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году. Государственный доклад [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2023. State Report]. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka; 2024; 364 p.

5. World Health Organization. *Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030*. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240053779>.

6. Полянина А.В., Быстрова Т.Н. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вируса гепатита В в условиях массовой вакцинопрофилактики. *Журнал МедиАль* 2019; 2: 10–39. Polyanina A.V., Bystrova T.N. Molecular and epidemiological characteristics of hepatitis B virus in conditions of mass vaccine prophylaxis. *Zhurnal MediAl'* 2019; 2: 10–39.

7. Петрухин Н.Н., Андреев О.Н., Бойко И.В. Распространенность парентеральных вирусных гепатитов как профессионального заболевания у медицинских работников в Северо-Западном федеральном округе. *Медицина труда и промышленная экология* 2021; 61(5): 324–329, <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-5-324-329>. Petrukhin N.N., Andreenko O.N., Boyko I.V. Prevalence of parenteral viral hepatitis as a professional disease in medical workers in the Northwestern Federal District. *Meditina truda i promyshlennaya ekologiya* 2021; 61(5): 324–329, <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-5-324-329>.

8. Головерова Ю.А. Роль медицинских работников в передаче инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в отделениях хирургического профиля. *Инфекционные болезни* 2020; 18(2): 80–83, <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-2-80-83>. Goloverova Yu. A. Role of healthcare professionals in the transmission of healthcare-associated infections in surgical

departments. *Infektsionnye bolezni* 2020; 18(2): 80–83, <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-2-80-83>.

9. Ткаченко Н.Е., Ясаков Д.С., Фисенко А.П., Макарова С.Г. Актуальные проблемы вакцинопрофилактики гепатита В. *Российский педиатрический журнал* 2020; 23(5): 313–317, <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-5-313-317>. Tkachenko N.E., Yasakov D.S., Fisenko A.P., Makarova S.G. Current problems of vaccination against hepatitis B. *Rossiiskij pediatricheskij zurnal* 2020; 23(5): 313–317, <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-5-313-317>.

10. Ocan M., Acheng F., Otike C., Beinomugisha J., Katete D., Obua C. Antibody levels and protection after Hepatitis B vaccine in adult vaccinated healthcare workers in northern Uganda. *PLoS ONE* 2022; 17(1): e0262126, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262126>.

11. Самодова О.В., Кригер Е.А., Рогущина Н.Л. Оценка гуморального иммунитета к некоторым вакциноконтролируемым инфекциям у медицинских работников инфекционных стационаров. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2022; 21(4): 37–47, <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-37-47>. Samodova O.V., Krieger E.A., Rogushina N.L. Immunity to vaccine-preventable infections in healthcare professionals working in infectious diseases hospitals. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika* 2022; 21(4): 37–47, <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-37-47>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

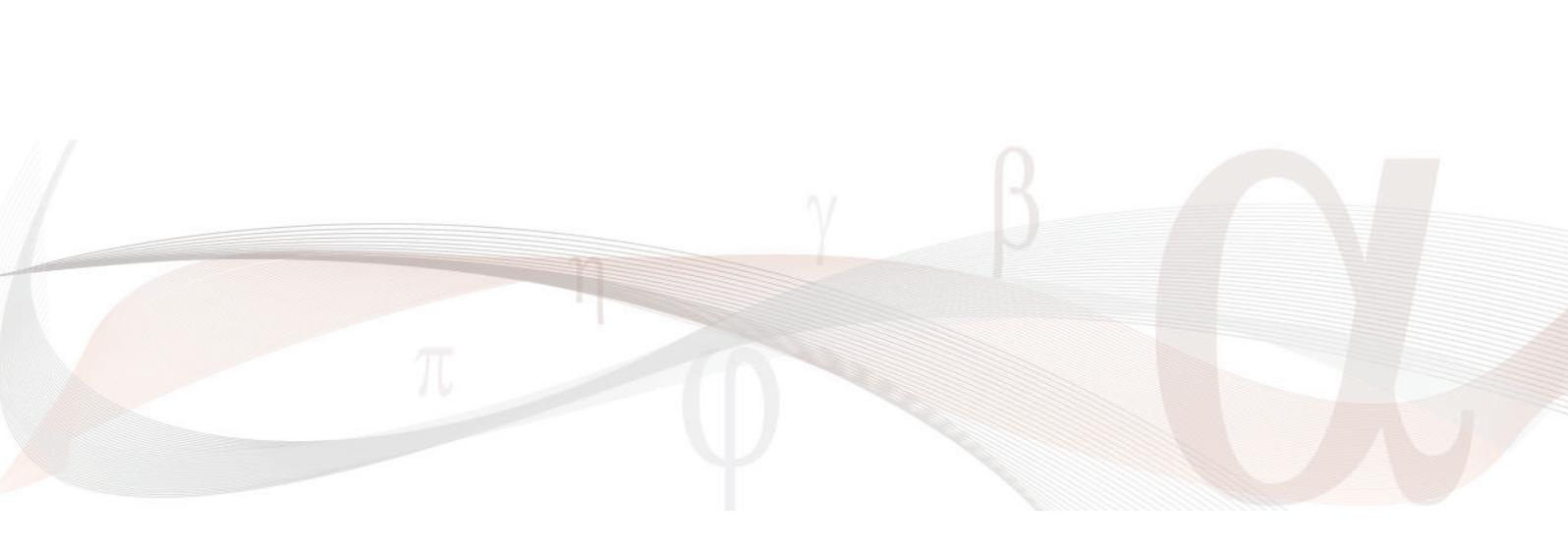
А.В. Полянина, к.м.н., ведущий научный сотрудник — заведующий лабораторией эпидемиологии вирусных гепатитов, заместитель директора по научной работе ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора;

А.А. Корнева, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии вирусных гепатитов ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора;

А.Д. Кашникова, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии вирусных гепатитов ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора;

О.А. Лацплес, врач-эпидемиолог ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер».

Для контактов: Полянина Анастасия Викторовна, e-mail: gepatit-bystrova@yandex.ru



ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БЕРЕЖЛИВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ СТАНДАРТИЗАЦИИ ПРОЦЕССОВ АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

УДК 615.1

3.4.3 — организация фармацевтического дела

Поступила 25.09.2024

Е.В. Шаленкова, И.В. Спицкая, А.А. Пономарева, Л.С. Богомолова, С.Е. Морозова, А.Е. Шитова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород

Цель — изучить возможность использования бережливых технологий в деятельности аптечных организаций с целью улучшения качества основных производственных процессов.

Материалы и методы. Применялись метод контент-анализа публикаций, методы анализа и синтеза, экспертный опрос.

Результаты. Установлено содержание каждой из бережливых потерь с учетом специфики работы аптечной организации. Рассчитано значимое время консультации и пройденное работником в среднем расстояние за одну фармацевтическую консультацию. Бережливые потери проанализированы с точки зрения возникновения рисков. Установлены причины, которые ограничивают распространение бережливых технологий в аптечных организациях.

Заключение. «Картирование» и «Хронометраж» — наиболее понятные и простые методы бережливых технологий. Общее время значимой работы фармацевта (провизора) составляет 2 ч 24 мин в течение 12-часовой рабочей смены, т. е. 20% от ее продолжительности. Расстояние, которое проходит работник за одну консультацию, в среднем 34,27 м. Наиболее высокий риск несет в себе потеря «Брак». Распространению бережливых технологий в аптеках мешают нехватка знаний, отсутствие целей и желания у владельцев аптек; вариабельность объемов работ и планировки аптек.

Ключевые слова: бережливые технологии; аптечные организации; стандартизация; фармацевтическая деятельность; процесс реализации; фармацевтическое консультирование; фармацевтические работники; фармацевты; провизоры.

POSSIBILITIES OF USING LEAN TECHNOLOGIES TO STANDARDIZE THE PROCESSES OF A PHARMACY ORGANIZATION

E.V. Shalenkova, I.V. Spitskaya, A.A. Ponomareva, L.S. Bogomolova, S.E. Morozova, A.E. Shitova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Objective. To explore the possibility of using lean technologies in the activities of pharmaceutical organizations to improve the quality of key production processes.

Materials and Methods. Content analysis of publications, analytical and synthetic Methods, and expert surveys were employed.

Results. The content of each type of lean waste, considering the specifics of pharmaceutical organization operations was determined. The significant consultation time and the average distance traveled by an employee during a pharmaceutical consultation were calculated. The lean losses were analyzed in terms of potential risks. The factors limiting the widespread adoption of lean technologies in pharmaceutical organizations were identified.

Conclusion. "Mapping" and "Time Study" are the most comprehensible and straightforward Methods of lean technologies. The total significant working time of a pharmacist (pharmaceutical specialist) is 2 hours 24 minutes during a 12-hour shift, which accounts for 20% of the shift duration. The average distance traveled by an employee during one consultation is 34.27 meters. The highest risk is associated with the loss of "Defects." The widespread adoption of lean technologies in pharmacies is hindered by a lack of knowledge, absence of goals, and the unwillingness of pharmacy owners, as well as the variability of workloads and the layout of pharmacies.

Key words: lean technologies; pharmacy; standardization; pharmaceutical practice; retail process; pharmaceutical care; pharmaceutical employee; pharmacists.

ВВЕДЕНИЕ

Современные аптечные сети постоянно находятся в поиске технологий, которые позволили бы увеличить эффективность производственной и экономической деятельности каждой аптечной организации, которые входят в их состав, без явных денежных затрат. Бережливые технологии могут быть способом повышения эффективности повседневной деятельности работника любой сферы. Так, философия бережливых технологий системно распространяется государственной корпорацией «Росатом», в том числе за пределы этой организации [1–3], активно внедряется в медицинских организациях здравоохранения [4]. Поэтому необходимо исследовать и фармацевтическую деятельность, которую осуществляют аптечные организации, на предмет возможности использования бережливых технологий.

Вопросам использования бережливых технологий в аптечных организациях посвящено ограниченное количество работ. Правовые аспекты применения бережливых технологий были рассмотрены А.Х. Гайсаровым [5, 6]. Было установлено, что их применение не противоречит основным нормативным право-

вым актам, регламентирующим деятельность аптечных организаций. Этот факт позволяет обоснованно продолжать научный поиск в направлении бережливых технологий в области фармации. Также общественности была предоставлена информация о том, что одна из аптечных сетей усовершенствует бизнес-процессы при помощи бережливых технологий (ГУО-ТП «Фармация» являлось участником национального проекта «Повышение производительности труда»), однако результаты не были тиражированы и опубликованы в виде конкретного решения. Под тиражированием в бережливой практике понимается создание готового решения для последующего его воспроизведения в других организациях похожей сферы деятельности для создания аналогичного положительного опыта.

Отсутствие в научной литературе достаточного количества исследований, касающихся внедрения бережливых технологий в аптечную практику, позволяет предположить наличие определенных барьеров для их внедрения. В общем случае такими барьерами являются отсутствие понимания технологий и принципов бережливости, отсутствие бережливого менталитета среди высшего руководства и руково-

дителей среднего звена [7]; это еще и желание быстрых результатов, которые не требовали бы финансовых вложений и кардинальных изменений на уровне высшего руководства [8]; отсутствие мотивации у персонала, непосредственного занятого внедрением бережливых технологий [9], и то, что более 60% опубликованных исследований на тему бережливости являются теоретическими [10] (в связи с чем ограничена возможность изучить образцы культуры бережливости).

Самая близкая к фармации отрасль, в которой в настоящее время активно внедряются бережливые технологии и происходит тиражирование опыта, — поликлиническое здравоохранение. В нем бережливые технологии активно внедряются с 2019 г., что связано с работой федерального проекта «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи». В данном направлении наблюдается всплеск публикационной активности [11]. В том числе в релевантных работах показано, как бережливые технологии помогают стандартизировать деятельность медицинской организации и сделать ее более удобной для пациентов [12]. Но, к сожалению, в работе медицинской и аптечной организации критически мало общих черт, что препятствует тиражированию разработок федерального проекта на аптечные организации.

Таким образом, вопросы практического применения элементов в фармации, адаптации их к деятельности аптечных организаций и создания культурных образцов для последующего тиражирования (распространения в практику других аптек) не были рассмотрены. Поэтому исследование наиболее эффективных точек приложения инструментов бережливых технологий в аптечной организации представляет интерес.

Понятие бережливых технологий достаточно многомерно, чтобы дать ему краткое определение [13]. Бережливые технологии — это одновременно и универсальный способ организации производственных процессов, и философия ведения бизнеса, и стратегия менеджмента. Национальный стандарт ГОСТ Р 56020–2020 «Бережливое производство. Основные положения и словарь» выделяет ряд принципов, на которые опираются бережливые технологии. Основными производственными процессами в аптечной организации являются процессы фармацевтической деятельности: заказ, приемка, хранение и реализация лекарственных препаратов и товаров аптечного ассортимента (Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ, ст. 4). Каждый из этих процессов по-своему важен. Но реализация с точки зрения бережливых технологий является тем процессом, где создается основная ценность для потребителя: в процессе реализации товара осуществляется фармацевтическое

консультирование пациентов. Поэтому именно процесс фармацевтического консультирования пациентов стал объектом нашего исследования.

Цель — исследовать применение бережливых технологий и возможность их использования в повседневной практической деятельности аптечных организаций с целью улучшения качества основных процессов, в том числе процесса фармацевтического консультирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании применялись методы: контент-анализ публикаций, посвященных вопросу применения бережливых технологий в работе аптечных организаций, анализ и синтез информации, экспертный опрос. Материалами исследования являлись результаты экспертных опросов: «Выбор инструментов бережливых технологий в аптеке», «Исследование ограничений бережливых технологий», результаты картирования и хронометража процесса фармацевтического консультирования на рабочих местах экспертов, карта потока создания ценности в экспериментальной аптеке.

В исследовании принимали участие работники аптечных организаций Нижнего Новгорода и Нижегородской области (86 респондентов), имеющие фармацевтическое образование, в должностные обязанности которых входит фармацевтическое консультирование.

Исследование проводилось в шесть этапов. *На первом этапе* были обучены эксперты. По мнению R.Nagaich, A.Thakur [7], главным барьером на пути внедрения бережливых технологий в фармации является отсутствие понимания культуры бережливости в организации. Таким образом, перед включением в исследование респонденты прослушали образовательный вебинар (45 мин) о бережливых технологиях в рамках программы онлайн-конференции и успешно прошли тестирование. Опыт работы позволил респондентам оценить практики бережливых технологий с позиции работающего профессионала.

На втором этапе эксперты отбирали инструменты бережливых технологий, которые могут быть использованы в аптечной практике. Выбор происходил среди таких инструментов, как «Предложения по улучшению (ППУ)», «5С», «Картирование», «Хронометраж», «Решение проблем».

Третий этап был посвящен определению содержания каждой из восьми потерь (в соответствии с концепцией бережливых технологий с учетом особенностей фармацевтического консультирования) использовался экспертный опрос.

Потери в фармацевтическом консультировании — действия, на которые фармацевтический работник расходует временные и/или материальные ресурсы, но которые не добавляют ценности фармацевтиче-

скому консультированию. Поэтому в нашем исследовании особое внимание уделялось вопросу поиска среди инструментов бережливых технологий, которые обычно используются для выявления бережливых потерь, тех, которые могли быть полезны для исследования бережливых потерь фармацевтического консультирования.

Перечень потерь установлен философией бережливых технологий; он универсален. Но конкретные элементы, составляющие каждую из потерь, зависят от специфики области деятельности и производственного процесса. Бережливые технологии выделяют 8 видов потерь: перепроизводство, ожидание, излишние запасы, излишняя транспортировка, излишнее перемещение людей, брак, излишняя обработка, неиспользованный человеческий потенциал. Каждая из них принимает свои черты в соответствии с особенностями фармацевтической деятельности, практической стороной работы аптечной организации и содержанием процесса фармацевтического консультирования.

Также на третьем этапе был проведен эксперимент на рабочих местах. Эксперты применяли инструменты «Хронометраж» и «Картирование» (выбранные на втором этапе) при обслуживании покупателей с целью обнаружения проблем на своих рабочих местах. Данные инструменты использовались, чтобы выяснить:

в отношении значимой работы: временное количество значимой работы в день с учетом результатов техники «Хронометраж» (регистрация обслуживания на примере 30 пациентов) и среднего количества пациентов аптеки; процентное соотношение значимой работы по отношению к продолжительности рабочей смены. Значимая работа — это работа фармацевта или провизора первого стола, создающая дополнительную ценность для пациента и обеспечивающая его требования. К ней мы относили время, в процессе которого фармацевтический работник задавал покупателю вопросы, выяснял потребность, устанавливал симптомы для решения проблемы покупателя, с которой он обратился. К незначимой работе (не создает дополнительную ценность, но без которой нельзя обойтись) мы относили время, которое провизор или фармацевт первого стола затрачивал на поиск товара в системе хранения или базе данных. К потерям — время на преодоление расстояний до мест хранения;

в отношении физических затрат: пройденное фармацевтическим работником расстояние во время фармацевтического консультирования.

Четвертый этап был посвящен анализу потерь по частоте их возникновения и последствиям, которые они вызывают (использован рискованный подход к определению потерь). Экспертам было предложено выразить свое мнение по поводу вероятности возникновения каждой потери в их аптечной органи-

зации и величины последствий от потери для качества фармацевтической консультации. Оценки вероятности возникновения и величины каждой потери эксперты давали в баллах от 1 до 10, где 10 — наибольший балл, 1 — наименьший. Величина риска от потери рассчитывалась как произведение вероятности возникновения каждой потери в их аптечной организации и величины последствий от потери.

На пятом этапе анализировались ограничения использования бережливых технологий в аптечных организациях.

На шестом этапе разрабатывались рекомендации по уменьшению потерь, которые потом были обсуждены с практическими работниками на конференции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате первого этапа практические работники приобрели необходимые и достаточные компетенции, которые позволили им на экспертном уровне решать задачи в области проводимого нами исследования.

В результате второго этапа были отобраны инструменты бережливых технологий, которые могут быть использованы в аптечной практике. Установлено, что «Картирование» и «Хронометраж» — наиболее понятные и простые инструменты бережливых технологий для практических фармацевтических работников. Действительно, это наиболее применяемые инструменты и в организациях медицинской сферы деятельности [14].

В результате третьего этапа исследования было установлено содержание каждой из потерь с учетом специфики работы аптечной организации (табл. 1).

Результаты использования экспертами инструментов «Хронометраж» и «Картирование» для выявления потерь приведены в таблице 2. Суммарное количество исследованных эпизодов фармацевтического консультирования пациентов составляет 2580, что является статистически достаточной величиной.

Четвертый этап был посвящен анализу потерь с точки зрения рисков возникновения каждой из потерь (табл. 3).

Можно дать и лингвистическую оценку рискам потерь. Если величина риска в баллах от 101 до 121 — это критический риск; от 76 до 100 — значимый риск; от 51 до 75 — высокий риск; от 26 до 50 — средний риск; от 1 до 25 — малый риск. Распределение рисков в зависимости от лингвистической оценки приведено в таблице 4.

Таким образом, потеря, называемая «Брак», находится на первом месте по величине риска. Нереализованный потенциал сотрудников занимает второе место среди потерь. Он, как вид потери, возникает, если руководитель аптечной организации отказывается от идей и предложений сотрудников совершен-

Таблица 1

Содержание каждого вида потерь в процессе фармацевтического консультирования

Вид потерь	Эквивалентные потери применительно к процессу фармацевтического консультирования пациента в аптечной организации
1. Перепроизводство	Слишком быстро консультировать, хотеть поскорее отпустить покупателя и упускать возможность дополнительных продаж
2. Ожидание	Ожидать прихода покупателя Искать наличие товара в компьютере Искать товар на местах хранения Ждать на кассе из-за технических сбоев
3. Излишние запасы	Использовать непонятные покупателю термины
4. Излишняя транспортировка	Брать товар в большем количестве, чем требуется, а потом возвращать его на место хранения
5. Излишнее перемещение людей	Излишне перемещаться без оснований Загромождать проходы, обходить препятствия Брать товар по одной упаковке
6. Брак	Продавать не по потребности Нарушать стандарт консультирования Возврат товара Относиться недоброжелательно к покупателю Упустить покупателя из-за очереди Искать и не найти нужный товар
7. Излишняя обработка	Говорить с пациентом по душам Излишне консультировать
8. Неиспользованный человеческий потенциал	Не иметь идей по совершенствованию работы Не высказывать идеи Не передавать идеи Не интересоваться идеями Не воплощать идеи

Таблица 2

Результаты исследования бережливых технологий инструментами «Хронометраж» и «Картирование»

Параметр	Результат
1. Время значимой работы — время, в процессе которого фармацевтический работник задавал покупателю вопросы, выяснял потребность, устанавливал симптомы для решения проблемы покупателя, с которой он обратился в аптеку	1,2 мин
2. Общее среднее время одной консультации — время, необходимое для обслуживания одного покупателя	3,7 мин (3 мин 42 с)
3. Среднее количество покупателей, которое обслуживает фармацевт или провизор первого стола за 12-часовую смену	120 человек
4. Время значимой работы одного провизора или фармацевта за 12-часовую смену	144,2 мин
5. Время консультативной работы одного провизора или фармацевта за 12-часовую смену	444,4 мин (7 ч 24 мин в смену)
6. Процентное соотношение времени значимой работы по отношению к продолжительности рабочей смены	20%
7. Процентное соотношение времени значимой работы по отношению ко времени консультации	32,4%
8. Пройденное фармацевтическим работником в среднем расстояние за одну консультацию	34,27 м

Примечание. Средняя площадь аптек респондентов 59,1 м².

Таблица 3

Вероятность возникновения потери, величина последствий от потери, величина риска от возникновения потери

Вид потерь	Вероятность возникновения потери (среднее значение)*	Величина последствий от потери (среднее значение)**	Величина риска от потери	Ранг риска
1. Перепроизводство	7,9	4,5	35,55	3
2. Ожидание	7,2	5,7	41,04	2
3. Излишние запасы	2,3	3,6	8,28	5
4. Излишняя транспортировка	3,2	2,4	7,68	5
5. Излишнее перемещение людей	8,3	4,3	35,69	4
6. Брак	5,6	9,4	52,64	1
7. Излишняя обработка	4,3	6,7	28,81	4
8. Неиспользованный человеческий потенциал	6,2	7,6	47,12	2

Примечания: * — оценка от 1 до 10 баллов, 10 — самая большая вероятность потери, 1 — самая маленькая; ** — оценка от 1 до 10 баллов, 10 — самая большая величина потери, 1 — самая маленькая.

Таблица 4

Высокие, средние, малые величины рисков потерь

Вид потерь и балльная оценка риска	Лингвистическая оценка
Брак	Высокий риск
Неиспользованный человеческий потенциал	
Ожидание	Средний риск
Излишнее перемещение людей	
Перепроизводство	
Излишняя обработка	
Излишние запасы	Малый риск
Излишняя транспортировка	

ствовать повседневную деятельность. Наибольший эмоциональный отклик среди экспертов получила потеря «Неиспользованный человеческий потенциал» — руководство редко опрашивает работников, как бы они улучшили свою работу.

Результаты пятого этапа — исследование ограничений. Ограничивают распространение бережливых технологий в аптеках отсутствие знаний и отсутствие поставленным руководством задач внедрения бережливых технологий в аптеках (табл. 5).

Таким образом, в общем пуле причин-барьеров внедрения практик бережливых технологий можно

выделить три группы: первую — связанную с отсутствием бережливого менталитета (причины 1 и 2), вторую — ситуационные (причины 3, 5, 6 и 7), третью — связанную с отсутствием стандартов организации деятельности аптеки (причины 4, 8, 10, 11).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования с участием предварительно обученных бережливым технологиям экспертов, имеющих опыт работы в аптеке, было установлено следующее.

Таблица 5

Причины, которые ограничивают распространение бережливых технологий в аптечных организациях

Причина	% респондентов
1. Нет знаний в области бережливых практик аптек	95
2. Нет задачи внедрения бережливых практик	93
3. Разные площади, планировки, оборудование	95
4. Отсутствие стандарта консультирования	76
5. Консультация зависима от пациента (проблемы)	72
6. Аптеки различаются по характеру пациентов	71
7. В аптеках разный ассортимент товаров	65
8. Разное распределение товаров в местах хранения	52
9. Бережливые технологии трудоемкие	49
10. В аптеках разное оборудование для хранения	47
11. Нет стандарта рабочего места провизора/фармацевта	40

«Картирование» и «Хронометраж» — наиболее понятные и простые инструменты бережливых технологий для применения на рабочих местах. Хронометраж показал, что общее время значимой работы фармацевта (провизора) составляет 2 ч 24 мин в 12-часовую рабочую смену, т.е. 20% от продолжительности рабочей смены. Процентное соотношение времени значимой работы по отношению ко времени консультации составляет 32,4%. Картирование показало, что проходимое работником расстояние за одну консультацию — в среднем 34,27 м.

Наиболее высокий риск несет в себе такая потеря, как «Брак». В фармацевтическом консультировании к этой потере отнесли такие события, как «Продавать в результате консультации не по потребности или частично по потребности пациента», «Нарушать стандарт фармацевтического консультирования, принятый в аптечной организации», «Возврат товара», «Недоброжелательное отношение к пациенту», «Пациент ушел из-за очереди», «Пациент не совершил покупку из-за отсутствия товара». Потеря «Нереализованный потенциал сотрудников» занимает второе место среди потерь.

Основными причинами, которые ограничивают распространение бережливых технологий в аптечных организациях, эксперты считают отсутствие у персонала знаний в этой области и отсутствие поставленных руководством задач внедрения бережливых технологий. Другая группа причин связана с отсутствием стандартов и ситуационным различием аптечных организаций.

Финансирование исследования и конфликт ин-

тересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Акмаева Р.И., Лунев А.П., Минева О.К., Фаина А.Г., Томашевская Ю.Н. Практика применения философии бережливого производства в организациях высшего образования. *Вестник Астраханского государственного технического университета. Серия: Экономика* 2019; 1: 96–112, <https://doi.org/10.24143/2073-5537-2019-1-96-112>. Akmaeva R. I., Lunev A. P., Mineva O. K., Fadina A. G., Tomashevskaya Yu. N. Practice of implementation of lean production philosophy in institutions of higher education. *Vestnik Astrakhanskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta. Seriya: Ekonomika* 2019; 1: 96–112, <https://doi.org/10.24143/2073-5537-2019-1-96-112>.

2. Методические рекомендации ПСР. Концепция Производственной системы Росатома. URL: http://www.rosatomflot.ru/img/all/0_psr_booklet14_preview_1.pdf. *Metodicheskie rekomendatsii PSR. Kontseptsiya Proizvodstvennoy sistemy Rosatoma* [Methodological recommendations of the AKP. Rosatom's Production System Concept]. URL: http://www.rosatomflot.ru/img/all/0_psr_booklet14_preview_1.pdf.

3. Аналитический центр делится лучшими практиками бережливого управления. URL: <https://ac.gov.ru/news/page/analiticeskij-centr-delitsa-lucsimi-praktikami-berezlivougupravleniya-26883>. *Analiticheskiy tsentr delitsya luchshimi praktikami berezlivougupravleniya* [The analytical center shares the best practices of lean management]. URL: <https://ac.gov.ru/news/page/analiticeskij-centr-delitsa-lucsimi-praktikami-berezlivougupravleniya-26883>.

4. Ивашинников А.В., Нямцу А.М., Шуглецова В.А. Бережливое производство в здравоохранении. Монография. Тюмень: РИЦ «Айвекс»;

2022; 180 с. Ivashinnikov A.V., Nyamtsu A.M., Shupletsova V.A. *Berezhlivoe proizvodstvo v zdravookhraneni. Monografiya* [Lean manufacturing in healthcare. Monograph]. Tyumen: RITs «Ayveks»; 2022; 180 p.

5. Гайсаров А.Х., Ибрагимова Г.Я. Анализ правовых основ применения бережливых технологий в аптечных организациях. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»* 2020; 22(1): 10–14, <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-1-10-14>. Gaisarov A.Kh., Ibragimova G.Ya. The analysis of the legal framework for the application of lean technologies in pharmacies. *Mediko-farmatsevticheskiy zhurnal «Pul's»* 2020; 22(1): 10–14, <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-1-10-14>.

6. Гайсаров А.Х. Бережливые технологии: 5 инструментов и польза для аптек. *Новая аптека* 2019; 2: 88–95. Gaysarov A.Kh. Lean technologies: 5 tools and benefits for pharmacies. *Novaya apteka* 2019; 2: 88–95.

7. Nagaich R., Thakur A. Lean concept implementation practices in small and medium scale pharmaceutical industry. A case study. *Int J Res Appl Sci Eng Technol* 2022; 10(1): 213–220.

8. Павлова Г.Ш., Вердиханова Ф.Б. Мировой подход внедрения принципов бережливого производства и возможность применения его в российских компаниях. *Региональные проблемы преобразования экономики* 2018; 10: 211–215, <https://doi.org/10.26726/1812-7096-2018-10-211-215>. Pavlova G.Sh., Verdixanova F.B. The international approach of implementing principles of lean production and an opportunity to apply it in Russian companies. *Regional'nye problemy preobrazovaniya ekonomiki* 2018; 10: 211–215, <https://doi.org/10.26726/1812-7096-2018-10-211-215>.

9. Перевезенцев Е.А., Леванов В.М. Мотивация как ведущий компонент при внедрении и применении принципов бережливого производства в медицинских организациях (аналитический обзор). *Кубанский научный медицинский вестник* 2020; 27(4): 134–148, <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-134-148>. Perevezentsev E.A., Levanov V.M. Motivation as key factor of deploying lean technologies in medical institutions (an analytic review). *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik* 2020; 27(4): 134–148, <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-134-148>.

10. Щерба М.П., Меркулов А.В., Понявина М.М., Дружинин А.И., Давыдова М.В. Анализ международного и отечественного опыта применения бережливых технологий в сфере здравоохранения и обращения лекарственных средств. *Фармакоэкономика: теория и практика* 2023; 11(2): 40–41, <https://doi.org/10.30809/phe.2.2023.24>. Shcherba M.P., Merkulov A.V., Ponyavina M.M., Druzhinin A.I., Davydova M.V. Analysis of international and domestic experience in the application of lean technologies in the sphere of health care and the sphere of drugs circulation. *Farmakoeconomika: teoriya i praktika* 2023; 11(2): 40–41, <https://doi.org/10.30809/phe.2.2023.24>.

11. Потапов И.В., Овчинников Д.А., Конради А.О. Бережливые технологии в медицинской помощи: текущий статус и дальнейшие возможности в России (аналитический обзор). *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ* 2020; 6(4): 78–103. Potapov I.V., Ovchinnikov D.A., Konradi A.O. Lean technologies in healthcare: current state of affairs and future opportunities in Russia. Analytical review. *ORGZDRAV: novosti, mneniya, obuchenie. Vestnik VShOUZ* 2020; 6(4): 78–103.

12. Кобякова О.С., Деев И.А., Бойков В.А., Шибалков И.П., Бара-

новская С.В. Стандартизация медицинской помощи — инструмент бережливого производства и основа системных улучшений. *Социальные аспекты здоровья населения* 2020; 66(3): 2, <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2020-66-3-1>. Kobyakova O.S., Deev I.A., Boikov V.A., Shibalkov I.P., Baranovskaya S.V. Standardization of medical care — lean production tool as the basis for system improvements. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* 2020; 66(3): 2, <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2020-66-3-1>.

13. Золотова Л.В., Конюченко О.Н., Уманский С.С. Бережливое производство: содержание понятия. *Естественно-гуманитарные исследования* 2022; 40: 121–129. Zolotova L.V., Konyuchenko O.N., Umanskiy S.S. Lean production: concept content. *Estestvenno-gumanitarnye issledovaniya* 2022; 40: 121–129.

14. Шинкарева Н.В., Кустов Е.В., Ирхина Е.А., Орлов С.А., Горенков Р.В. Инструменты и методы бережливого производства, применяемые на разных этапах жизненного цикла реализации проекта "Создание и тиражирование новой модели медицинской организации". *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко* 2023; 2: 19–25. Shinkareva N.V., Kustov E.V., Irkina E.A., Orlov S.A., Gorenkov R.V. Tools and Methods of lean production applied at different stages of the life cycle of the project "Creation and replication of a new model of medical organization". *Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A. Semashko* 2023; 2: 19–25.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Е.В. Шаленкова, к.фарм.н, доцент кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

И.В. Спицкая, к.фарм.н, заведующий кафедрой управления и экономики фармации и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

А.А. Пономарева, к.фарм.н, доцент кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Л.С. Богомоллова, ассистент кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

С.Е. Морозова, ассистент кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

А.Е. Шитова, ассистент кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Шаленкова Екатерина Владимировна, e-mail: shalencova@yandex.ru

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

ХОНДРОБЛАСТОМА ВИСОЧНОЙ КОСТИ С ПОРАЖЕНИЕМ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА: ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ С ОДНОМОМЕНТНОЙ РЕКОНСТРУКЦИЕЙ ТОТАЛЬНЫМ ЭНДОПРОТЕЗОМ

УДК 616-006.33

3.1.2 — челюстно-лицевая хирургия; 3.1.10 — нейрохирургия; 3.1.6 — онкология

Поступила 20.09.2024

С.А. Епифанов¹, И.В. Решетов², И.А. Медяник³, Е.А. Дурново³, О.Т. Зангиева¹, Ю.В. Высельцева³, М.С. Штемпель¹, Е.А. Шомин¹

¹ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва;

³ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород

Представлено клиническое наблюдение выявления рецидива хондробластомы левой височной кости у 43-летнего мужчины, которая распространилась на левый височно-нижнечелюстной сустав (ВНЧС). По данным компьютерной томографии выявлено распространение опухоли в левом сосцевидном отростке с переходом на пирамиду височной кости и вовлечением левого ВНЧС. Магнитно-резонансная томография показала экстраоссальный тип распространения опухоли, оттесняющей левую височную долю вверх. Пациенту выполнена резекция опухоли основания черепа и левого ВНЧС с одномоментной реконструкцией дефекта индивидуальным тотальным эндопротезом. Окончательный гистологический диагноз подтвердил хондробластому. Наблюдение за пациентом продолжалось 24 мес. Признаков рецидива не отмечено.

Таким образом, использование индивидуального эндопротеза при одноэтапном хирургическом лечении пациента с опухолью основания черепа и ВНЧС является высокоэффективным методом, позволяющим достичь быстрого восстановления функции, уменьшения боли и повышения качества жизни.

Ключевые слова: хондробластома; височная кость; тотальное эндопротезирование ВНЧС; опухоль ВНЧС; опухоль основания черепа.

CHONDROBLASTOMA OF THE TEMPORAL BONE WITH DAMAGE TO THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT: FEATURES OF SURGICAL TREATMENT WITH SIMULTANEOUS RECONSTRUCTION WITH A TOTAL ENDOPROSTHESIS

S.A. Epifanov¹, I.V. Reshetov², I.A. Medyanik³, E.A. Durnovo³, O.T. Zangieva¹, Yu.V. Vyseltseva³, M.S. Shtempel¹, E.A. Shomin¹

¹Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow;

³Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Clinical observation of the detection of a recurrence of chondroblastoma of the left temporal bone in a 43-year-old man, which spread to the left TMJ. Computed tomography revealed the spread of a tumor in the left mastoid process with a transition to the pyramid of the temporal bone and involvement of the left TMJ. Magnetic resonance imaging showed an extraossal type of tumor spreading, pushing the left temporal lobe upward. The patient underwent resection of the tumor of the base of the skull and the left TMJ with simultaneous reconstruction of the defect with an individual total endoprosthesis. The final histological diagnosis confirmed chondroblastoma. The patient was monitored for 24 months. There were no signs of recurrence of the disease.

The use of an individual endoprosthesis in the one-stage surgical treatment of a patient with a tumor of the base of the skull and TMJ is a highly effective method that allows for rapid restoration of function, pain reduction and improvement of quality of life.

Key words: chondroblastoma; temporal bone; total TMJ endoprosthesis; TMJ tumor; skull base tumor.

Хондробластома, как правило, встречается в эпифизе длинных трубчатых костей и составляет приблизительно до 1% всех первичных опухолей костей [1]. Хондробластома, поражающая височную кость, наблюдается крайне редко [2]. Несмотря на то что хондробластома является доброкачественной опухолью, она может проникать и распространяться в соседние анатомические структуры [3].

Лучевая терапия бывает эффективной для подавления роста опухоли, но рекомендована только в неоперабельных случаях, поскольку способна вызывать клеточную трансформацию и развитие саркомы [1, 4]. Только «хирургическое выскабливание», или кюретаж, приводило к рецидиву в 55% случаев среди пациентов с хондробластомой височной кости [5]. Поэтому оптимальным вариантом лечения является радикальная хирургическая резекция [6].

Особенности анатомического строения височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) и его близость к основанию черепа зачастую обуславливают распространение опухолевых процессов на сустав. В зарубежной литературе введен термин, описывающий эту зону: «ВНЧС и основание черепа», TMJ-SB [7]. Восстановление пострезекционных дефектов в этой области — задача очень сложная. В большинстве статей рассматривается простая процедура удаления таких образований и вов-

леченных окружающих тканей без их восстановления. Ряд авторов описывают реконструкцию основания черепа и ВНЧС костными ауто- и аллотрансплантатами [8, 9]. Однако такие операции, трудоемкие, сложнопредсказуемые и травматичные, создают повышенный риск осложнений из-за работы на донорских участках. Опыт использования индивидуальных эндопротезов, изготовленных методом 3D-печати, был описан на примере лечения пяти пациентов с периодом наблюдения 24 мес. Однако сами авторы отмечают, что требуется накопление знаний в данной области [10].

Представляем результаты одноэтапного хирургического лечения и наблюдения пациента с хондробластомой левой височной кости, распространившейся на левый ВНЧС.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В университетскую клинику ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России обратился мужчина 43 лет с жалобами на снижение слуха слева, боли в области левого ВНЧС, головные боли. Из анамнеза заболевания известно, что он был оперирован в октябре 2018 г. по поводу хондромиксомной фибромы среднего уха. Хирургическое вмешательство выполнено методом «хирургического выскабливания». При контрольном обследовании в 2021 г.

на компьютерной томографии (КТ) выявлены признаки рецидива, в связи с чем 24.08.2021 выполнена биопсия образования левой височной кости. Гистологическое заключение по результатам биопсии: «Дифференциальный диагноз между гигантоклеточной репаративной гранулемой и солидным вариантом аневризмальной костной кисты». По данным КТ в динамике от 2018 г. отмечается увеличение образования в размерах с деформацией левого ВНЧС.

На момент осмотра отмечалась избыточная масса тела (ожирение I ст., ИМТ=30,88). Патологической неврологической симптоматики не было. Отмечалось частичное снижение слуха слева. В заушной области слева — нормотрофический послеоперационный рубец без признаков воспаления.

Межрезцовое расстояние при максимальном открытии рта составило 23 мм, боковые движения нижней челюстью вправо — 2 мм, влево — 4 мм.

Субъективную оценку состояния производили методом анкетирования по шкале Ликерта (от 0 до 10 баллов) для показателей:

- боль в области ВНЧС слева — 7, справа — 0;
- лицевая боль — 4; головная боль — 7;
- функция ВНЧС — 8;
- диета (способность пережевывать твердую пищу) — 5;
- дееспособность (субъективная оценка влияния ВНЧС на повседневную жизнедеятельность) — 3.

По данным КТ: в средней черепной ямке слева с распространением на пирамиду височной кости краниальнее и впереди от слухового прохода определяется литический очаг с выраженным мягкотканым компонентом, накапливающий контрастный препарат. Кость «вздута», разрушен кортикальный слой, мягкотканый компонент пролабирует в среднюю черепную ямку (с наличием мелких остеофи-

тов), деформирует и частично обтурирует наружный слуховой проход на уровне костной части. Отмечается распространение в эпитимпаниум. Частичное поражение ячеек височной кости в области сосцевидного отростка. Признаки инвазии и распространения на левый ВНЧС (рис. 1).

Установлен диагноз **основного заболевания**: «D16.4 Доброкачественное новообразование костей черепа и лица. Объемное образование средней черепной ямки, с частичным разрушением левого ВНЧС, пирамиды височной кости. Состояние после удаления новообразования от 16.10.2018, рецидив. Биопсия от 24.08.21».

Междисциплинарным консилиумом принято решение о хирургическом варианте лечения: резекция новообразования височной кости и ВНЧС слева с одномоментной реконструкцией индивидуальным тотальным эндопротезом.

Пациенту была проведена расширенная КТ: сканирование всего черепа, нижней и верхней челюсти, ВНЧС, верхней части шеи с толщиной среза 0,625 мм. Данные КТ в DICOM-формат были обработаны с помощью специального программного обеспечения для изготовления 3D-моделей: весь череп, челюсти, крупные кровеносные сосуды и опухоль (рис. 2).

Моделирование резекции опухоли было выполнено в специализированной программе в соответствии с основными принципами хирургического лечения. Чешуйчатую часть височной кости временно остеотомировали для обеспечения хирургического доступа к основанию средней черепной ямки (в последующем ее фиксировали в прежнее положение). Далее опухоль была виртуально резецирована. Жизненно важные структуры, такие как внутренняя сонная артерия, яремная вена, слуховые косточки и лицевой нерв, были выделены и защищены. Нижняя пло-

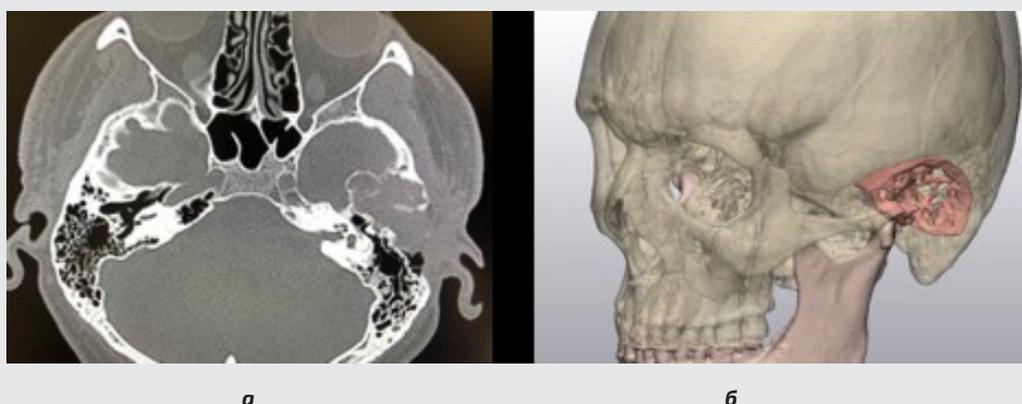


Рис. 1. КТ новообразования левой височной кости и левого височно-нижнечелюстного сустава: а — аксиальный вид; б — 3D-реконструкция, вид сбоку (зона распространения новообразования выделена красным)

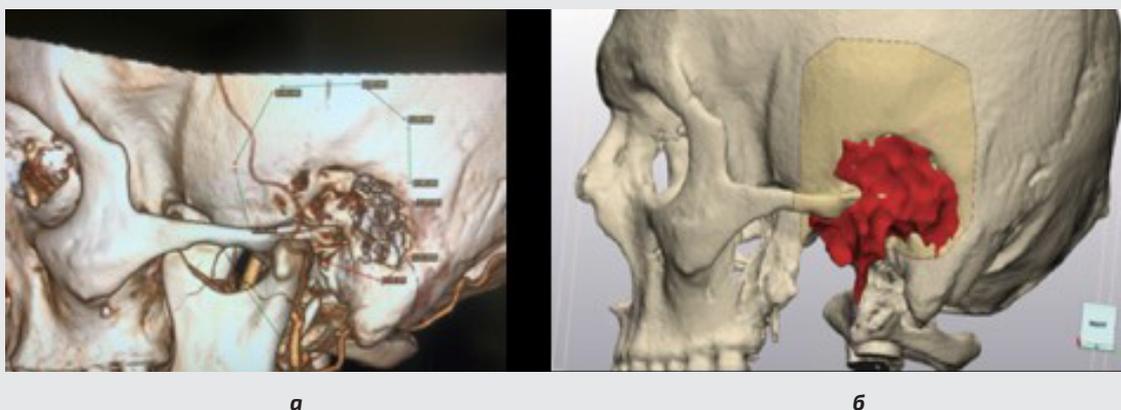


Рис. 2. Реконструкция в 3D-формате новообразования черепа и левого височно-нижнечелюстного сустава с контрастным усилением сосудов (а); моделирование зоны резекции новообразования (б)

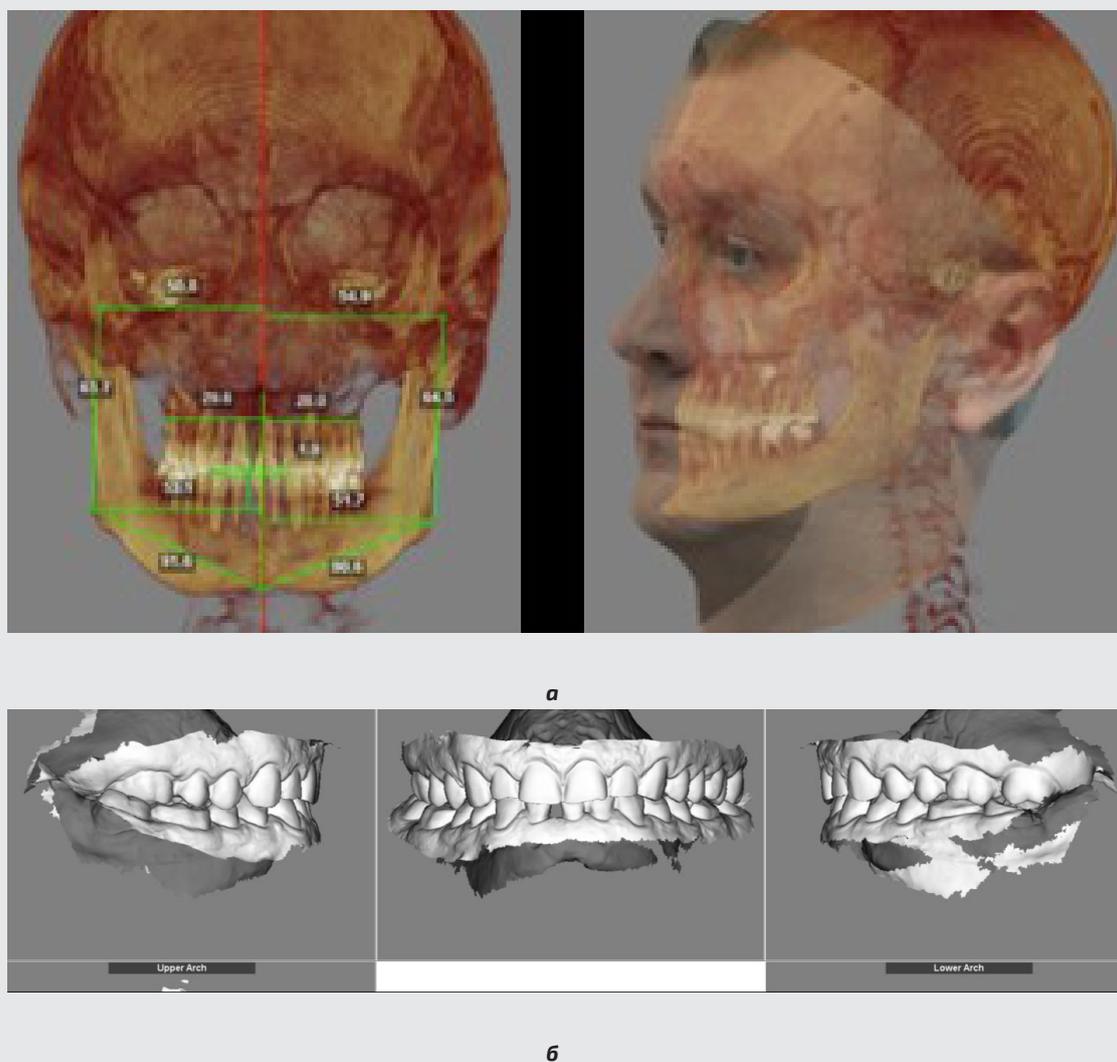


Рис. 3. Цефалометрический 3D-анализ (а), сканирование зубных рядов (б)

кость остеотомии была по нижней границе поражения — в области основания левого мыщелкового отростка. 3D-модель после виртуального удаления новообразования преобразовали в формат STL для пространственной оценки возможности восстановления резецированных фрагментов кости. Для точного восстановления окклюзии, с учетом резекции левого ВНЧС, выполнено сканирование зубных рядов внутриворотным сканером 3shape и гипсовых моделей челюстей в лазерном сканере Orthotechnology. Выполнен цефалометрический 3D-анализ черепа с помощью программы «Dolphin Imaging» (рис. 3).

Полученные данные совмещены с виртуальной 3D-моделью черепа после резекции опухоли и повторно преобразованы в формат STL для последующего изготовления индивидуального эндопротеза (рис. 4).

Комбинированный тотальный эндопротез основания черепа и ВНЧС состоял из трех частей: основания черепа, суставной ямки и мыщелкового отростка с компонентом ветви нижней челюсти. Компонент суставной ямки был изготовлен из сверхвысокомолекулярного полиэтилена методом фрезерования, остальные элементы — из титанового сплава (Ti_6Al_4V) методом 3D-печати на сертифицированном производстве. Все элементы протеза адаптированы под финальный вариант STL-модели черепа после резекции опухоли и адаптации прикуса (рис. 5).

Нами использованы базовые хирургические доступы к опухоли основания черепа и ВНЧС через заушный (по ранее проведенному хирургическому до-

ступу) и окаймляющий височный разрезы. Этапы хирургического вмешательства:

1) создание трепанационного доступа к средней черепной ямке с сохранением части височной кости, мобилизация твердой мозговой оболочки, резекция опухоли в пределах неизменных тканей, включая суставную впадину левого ВНЧС с микрохирургическим этапом (удаление прилежащего участка опухоли к костному каналу внутренней сонной артерии в пирамиде височной кости, удаление прилежащего к опухоли участка стенки среднего уха, слухового канала, сосцевидного отростка);

2) остеотомия скулового отростка височной кости, резекция суставного бугорка височной кости, остеотомия левого ВНЧС на уровне основания мыщелкового отростка;

3) заполнение зоны дефекта в основании черепа свободным жировым аутоотрансплантатом с передней брюшной стенки;

4) позиционирование нижней челюсти в физиологическое положение с временной стабилизацией промежуточным окклюзионным сплинтом с жесткой фиксацией;

5) реконструкция с использованием индивидуального трехкомпонентного тотального эндопротеза основания черепа и ВНЧС;

6) фиксация аутокостного фрагмента височной кости (рис. 6).

В послеоперационном периоде осложнений не отмечено. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 5-е сутки после хирургического вмешательства.

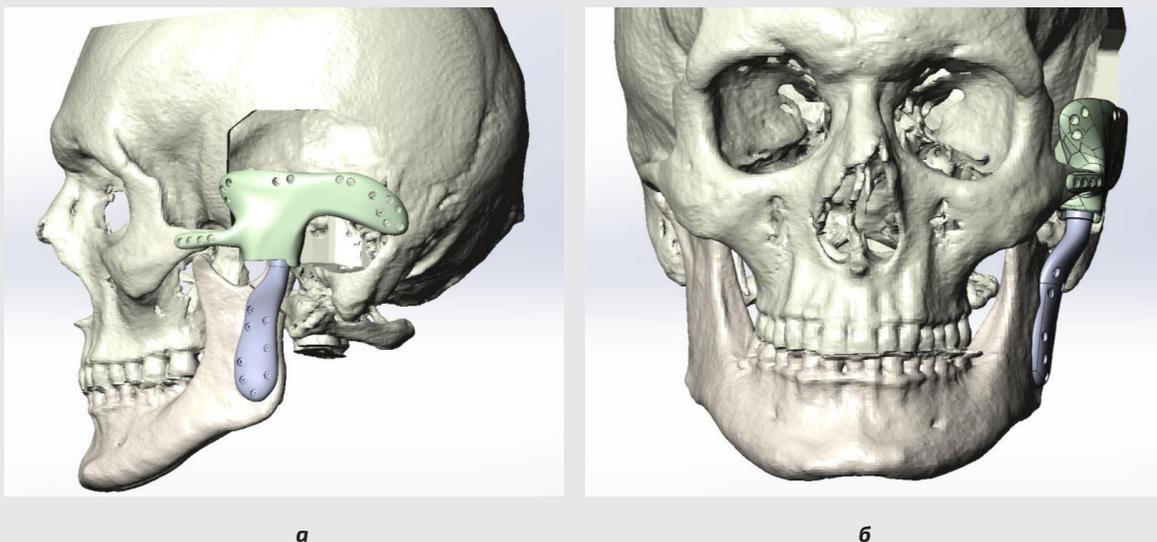


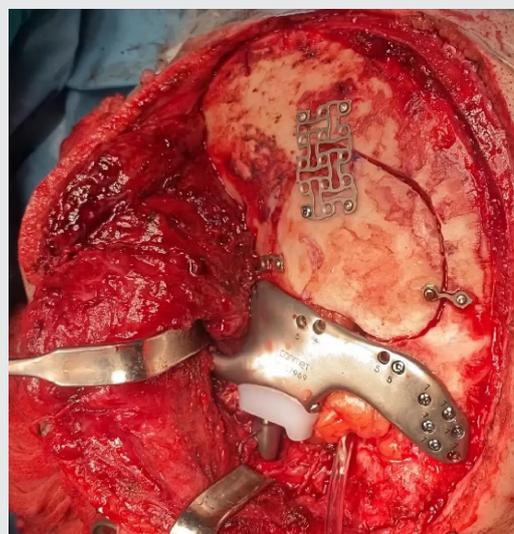
Рис. 4. Виртуальный вид зоны резекции и тотального эндопротеза основания черепа и височно-нижнечелюстного сустава: а — боковая проекция; б — прямая проекция



Рис. 5. Общий вид тотального эндопротеза основания черепа и височно-нижнечелюстного сустава



а



б

Рис. 6. Зона резекции скулового отростка височной кости, суставного бугорка височной кости, левого височно-нижнечелюстного сустава на уровне основания мыщелкового отростка, заполнение зоны дефекта в основании черепа свободным жировым аутографтом с передней брюшной стенки (а); реконструкция с использованием индивидуального трехкомпонентного тотального эндопротеза основания черепа и височно-нижнечелюстного сустава, фиксация аутокостного фрагмента височной кости (б)

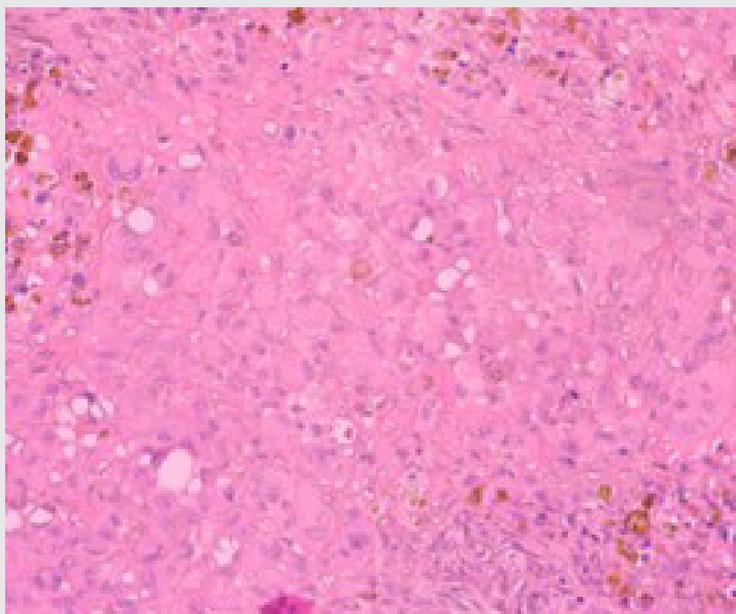


Рис. 7. Гистологическая картина хондробластомы (окраска: гематоксилин-эозин X50)

По данным гистологического исследования операционного материала в препаратах определяются фрагменты грубоволокнистой фиброзной ткани с преимущественно компактно-расположенными мноморфными одноядерными клетками округлой и полигональной формы с выраженной эозинофильной цитоплазмой. Ядра овальные либо почковидные, с распределенным равномерно мелкозернистым хроматином. Вокруг и внутри цитоплазматической

части клеток есть небольшие отложения гемосидерина. Значительное количество веретенообразных клеток, неравномерно расположенные одиночные гигантские многоядерные клетки типа остеокластов, наличие макрофагов. Среди клеточного массива встречаются как новообразованные, так и сформированные костные балки, фокусы остеоида.

При иммуногистохимическом исследовании: S100 — позитивная цитоплазматическая экспрес-

Измерения показателей до хирургического вмешательства (X0) и в отдаленный период 24 мес (X24).
Первые шесть измерений выполнены по шкале от 0 до 10

Показатель	X1	X24
Боль в области ВНЧС слева	7	1
Головная боль	7	1
Лицевая боль	4	0
Функция сустава	8	1
Диета (способность пережевывать твердую пищу)	5	1
Дееспособность	3	1
Межрезцовое расстояние при максимальном открытии рта (мм)	23	41
Боковое движение нижней челюсти влево (мм)	4	5
Боковое движение нижней челюсти вправо (мм)	2	1,5

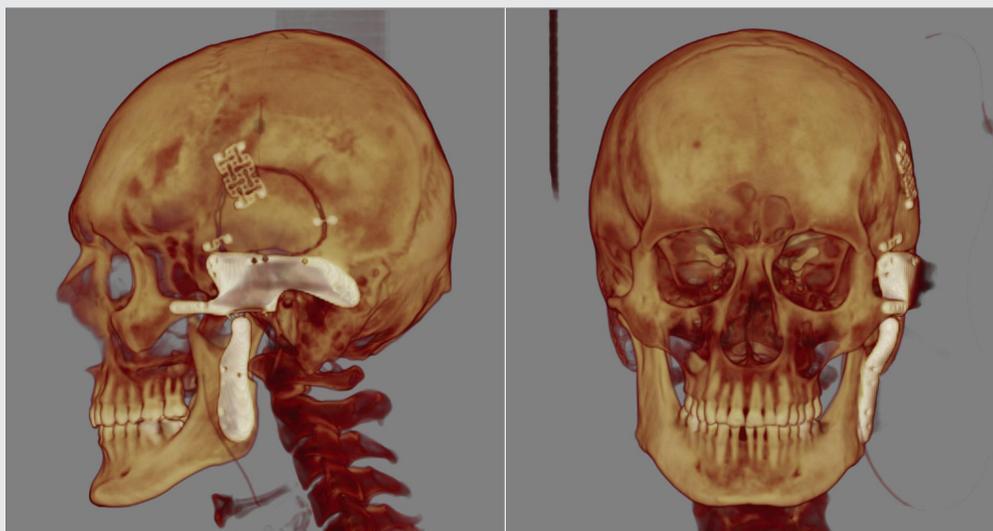


Рис. 8. Компьютерная томограмма после хирургического лечения

сия в опухолевых (моноклеарные хондробласты) клетках;

EMA — мембранная экспрессия в части опухолевых (моноклеарные хондробласты) клеток;

СКРАН — мембранная экспрессия в небольшом количестве опухолевых (моноклеарные хондробласты) клеток;

CD138 — нет экспрессии.

Таким образом, морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют хондробластоме (ICD-O code 9230/0) с формированием вторичной аневризмальной кисты (рис. 7).

Наблюдение за пациентом продолжалось 24 мес.

Объективные исследования включали в себя измерения межрезцового расстояния при максимальном открытии рта, боковое движение нижней челюсти влево (мм), боковое движение нижней челюсти вправо (мм). После хирургического вмешательства выполнено КТ в период 1, 6, 12, 24 мес. Использование МРТ после эндопротезирования сопряжено с появлением большого количества артефактов, в связи с чем оно было ограничено. Признаков рецидива новообразования не отмечено. Все субъективные и объективные данные внесены в специальную регистрационную форму (см. таблицу).

Целостность протеза, его прилегание к костным структурам оценивали по КТ — признаков несостоятельности не обнаружено (рис. 8).

Нарушение окклюзии в отдаленном периоде не отмечено (рис. 9).

В литературе все чаще описывают случаи хондробластомы височной кости у пациентов молодого возраста. Хотя это доброкачественное новообразова-

ние, оно обладает агрессивными признаками местного распространения и склонностью к рецидивам [8]. Описаны наиболее распространенные симптомы такого заболевания: потеря слуха (49%), поражение черепных нервов (43,2%), отек лица (22,2%) и отальгия (19,8%). Однако мало кто описывает такие проявления, как головная и лицевая боль, боль в области ВНЧС, ограничение функции ВНЧС. Длительность симптомов варьирует, но в среднем составляет более одного года [2].

Отличительные «гистологические маркеры» хондробластомы — это полигональные клетки, очаговые кальцификации и остеолитические гигантские клетки [9]. Дифференциальная диагностика хондробластомы височной кости включает хондромиксоидную опухоль, холестеатому, гигантоклеточную опухоль, хондросаркому и аневризматическую костную кисту. Наиболее сложная дифференциальная диагностика, на наш взгляд, с гигантоклеточной опухолью, которая потребует дальнейшего иммуногистохимического исследования. Фокальное положительное иммуногистохимическое окрашивание на белок S100 обнаруживается исключительно в хондробластоме [9].

На КТ при хондробластоме височной кости можно определить локальную костную деструкцию [9]. На МРТ оценивают степень вовлеченности твердой мозговой оболочки в опухолевый процесс.

Ранее сообщалось о различных методах лечения, включая хирургическое выскабливание, или кюретаж, полное удаление единым блоком, облучение и комбинацию облучения и хирургического иссечения [9]. На наш взгляд, хирургическая резекция опу-



Рис. 9. Смыкание зубных рядов в отдаленном периоде наблюдения

холи в пределах неизменных тканей является методом выбора для пациентов с хондробластомой височной кости. Другие методы лечения, такие как облучение, бывают эффективны для подавления роста опухоли, но могут вызывать клеточные изменения в самой опухоли и приводить к более агрессивному росту, что сообщалось в ряде исследований. Радиотерапия может быть применена при неоперабельных или часто рецидивирующих вариантах опухолевого поражения, а также как дополнительный метод при неполном хирургическом удалении [2, 5]. Данных об эффективности химиотерапии недостаточно в доступной литературе.

Предоперационное планирование хирургического доступа зависит от локализации и распространенности опухоли [6]. Оценка хирургических рисков важна, особенно когда опухоль прилегает к жизненно важным структурам, таким как головной мозг, черепные нервы, сонная артерия или яремная вена, структуры внутреннего уха [9].

В большинстве случаев опухоль можно отделить от прилегающей твердой мозговой оболочки путем осторожного расслоения, однако инвазия и инфильтрация твердой мозговой оболочки потребуют ее иссечения и последующего восстановления. В случае инвазии в ВНЧС необходимо рассмотреть возможность частичного или полного удаления сустава [8].

В нашем случае хирургический доступ был комбинированным и включал полукоронарный и заушный доступы к средней черепной ямке, что было достаточно для полного обнажения опухоли и вовлеченного ВНЧС. Опухоль была успешно удалена. В большинстве наблюдений, как показал случай

с нашим пациентом, полная резекция опухоли эффективна и достаточна в качестве единственного метода лечения. Такой подход часто благоприятен при низкой частоте рецидивов [6]. По данным литературы, общая частота рецидивов после полного удаления опухоли низкая, приблизительно 20%, по сравнению с кюретажем с частотой рецидивов около 55% [5, 11].

Основной проблемой в лечении пациентов с опухолевыми поражениями основания черепа и ВНЧС является их реабилитация, связанная с потерей функции сустава. На сегодняшний день существует два подхода в восстановлении таких дефектов: использование ауто трансплантатов и аллотрансплантатов (тотальных эндопротезов). Долгое время использование аутогенных трансплантатов считалось методом выбора, однако из-за значительной травматизации донорской зоны, неконтролируемой резорбции трансплантата, что приводило к нарушению окклюзии, деформации лица, способствовало поиску оптимальных решений. В 2016 г. Nicolì и соавт. [12] описали наблюдение пациента с гигантоклеточной опухолью, расположенной в средней черепной ямке. Протокол операции включал обширную височную краниотомию, резекцию опухоли с паротидэктомией и последующей реконструкцией с тотальным эндопротезированием ВНЧС. Этот эндопротез включал элемент основания черепа и скуловой дуги, так же как комбинированный протез в нашем случае. Стабильная фиксация протеза и отсутствие смещения подтверждены данными цефалометрических 3D-расчетов в отдаленном периоде наблюдения. Из-за описания небольшого количества пациентов с по-

хжими заболеваниями данный метод нуждается в дальнейшем изучении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хондробластома височной кости встречается редко, но относится к агрессивным новообразованиям. Хирургическое удаление опухоли — метод выбора. Использование индивидуализированных эндопротезов является безопасным и надежным методом при одноэтапной реконструкции основания черепа и ВНЧС после удаления опухоли, позволяющим достичь быстрого восстановления функции, уменьшения боли и повышения качества жизни пациентов. Несмотря на низкую частоту рецидивов, по-прежнему необходимо долгосрочное наблюдение, чтобы исключить любой возможный рецидив в будущем.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dahlin D.C., Ivins J.C. Benign chondroblastoma. A study of 125 cases. *Cancer* 1972; 30(2): 401–413, [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197208\)30:2<401::aid-cnrcr2820300216>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197208)30:2<401::aid-cnrcr2820300216>3.0.co;2-b).
- Bian L.-G., Sun Q.-F., Zhao W.-G., Shen J.-K., Tirakotai W., Bertalanffy H. Temporal bone chondroblastoma: a review. *Neuropathology* 2005; 25(2): 159–164, <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2005.00597.x>.
- Politi M., Consolo U., Panziera G., Capelli P., Bonetti F. Chondroblastoma of the temporal bone. Case report. *J Craniomaxillofac Surg* 1991; 19(7): 319–322, [https://doi.org/10.1016/s1010-5182\(05\)80340-3](https://doi.org/10.1016/s1010-5182(05)80340-3).
- Weatherby R.P., Dahlin D.C., Ivins J.C. Postradiation sarcoma of bone: review of 78 Mayo Clinic cases. *Mayo Clin Proc* 1981; 56(5): 294–306.
- Kurokawa R., Uchida K., Kawase T. Surgical treatment of temporal bone chondroblastoma. *Surg Neurol* 2005; 63(3): 265–268, <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2004.05.040>.
- Moon I.S., Kim J., Lee H.-K., Lee W.-S. Surgical treatment and outcomes of temporal bone chondroblastoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265(12): 1447–1454, <https://doi.org/10.1007/s00405-008-0660-6>.
- Moorthy R.K., Daniel R.T., Rajshekhar V., Chacko G. Skull base chondroblastoma: a case report. *Neurol India* 2002; 50(4): 534–536.
- Shen Y., Ma C., Wang L., Li J., Wu Y., Sun J. Surgical management of giant cell tumors in temporomandibular joint region involving lateral skull base: a multidisciplinary approach. *J Oral Maxillofac Surg* 2016; 74(11): 2295–2311, <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.04.009>.
- Konishi E., Okubo T., Itoi M., Katsumi Y., Murata H., Yanagisawa A. Chondroblastoma of trapezium with metacarpal involvement. *Orthopedics* 2008; 31(4): 395, <https://doi.org/10.3928/01477447-20080401-20>.
- Hong S.M., Park Y.K., Ro J.Y. Chondroblastoma of the temporal bone: a clinicopathologic study of five cases. *J Korean Med Sci* 1999; 14(5): 559–564, <https://doi.org/10.3346/jkms.1999.14.5.559>.
- Hatano M., De Donato G., Falcioni M., Sanna M. Chondroblastoma of the temporal bone. *Acta Otolaryngol* 2011; 131(8): 890–895, <https://doi.org/10.3109/00016489.2011.566579>.
- Nicoli T.K., Saat R., Kontio R., Piippo A., Tarkkanen M., Tarkkanen J., Jero J. Multidisciplinary approach to management of temporal bone giant cell tumor. *J Neurol Surg Rep* 2016; 77(3): e144–e149, <https://doi.org/10.1055/s-0036-1592082>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

С.А. Епифанов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;

И.В. Решетов, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института кластерной онкологии им. профессора Л.Л. Левшина, зав. кафедрой онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, зав. кафедрой онкологии и пластической хирургии Академии постдипломного образования ФНКЦ ФМБА России; член Президиума РАН, руководитель секции клинической медицины отделения медицинских наук РАН;

И.А. Медяник, д.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии им. М.В. Колокольцева ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России;

Е.А. Дурново, д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России;

О.Т. Зангиева, к.м.н., доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;

Ю.В. Высельцева, к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России;

М.С. Штемпель, зав. отделением пластической хирургии; врач — челюстно-лицевой хирург ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;

Е.А. Шомин, ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Для контактов: Епифанов Сергей Александрович,
e-mail: epiphano@gmail.com

ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ ДАТЫ

FUGIT IRREPARABILE TEMPUS — ЛЕТИТ НЕВОЗВРАТНОЕ ВРЕМЯ (К 120-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ Н.Н. МИЗИНОВА)

Поступила 07.09.2024

Е.А. Чижова, Н.Н. Благонравова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород

В конце 2024 г. исполняется 120 лет со дня рождения Николая Николаевича Мизинова (1904–1978), организатора медицинской науки, директора (ректора) Горьковского медицинского института им. С.М. Кирова (1952–1960), кандидата медицинских наук, доцента, полковника медицинской службы.

Николай Николаевич Мизинов родился 4 декабря (по ст. ст. 21 ноября) 1904 г. в Нижнем Новгороде. Его отец, Николай Евтихиевич Мизинов, был выходцем из мещанской семьи. Начал работать с 14 лет. С 1888 г. служил на разных должностях в конторе канатной фабрики торгового дома «Андрей Зайцев и сыновья». После Октябрьской революции 1917 г. работал в различных советских учреждениях.

О матери Екатерине Андреевне известно, что она посвятила себя полностью семье: занималась домашним хозяйством и воспитывала троих сыновей, Николая, Андрея и Кирилла, и дочь Марию. Родители с ранних лет прививали детям любовь к труду.

Коля стремился к знаниям и прилежно учился в нижегородской школе, которую окончил в 1922 г. Пришло время решать: кем ему быть? Он определился с выбором будущей профессии — захотел стать врачом и поступил на медицинский факультет Нижегородского государственного университета. В годы его учебы на факультете преподавали ученые и практические врачи с большим клиническим опытом: профессора Г.Г. Юден (анатомия), В.В. Милютин (гистология), Б.Н. Могильницкий (патологическая анатомия), П.Г. Аврамов (терапия), П.Н. Михалкин (хирургия), И.А. Левин (дерматовенерология), А.И. Писнячевский

(нервные и душевные болезни), доцент К.Ф. Богуш (акушерство и гинекология) и др. Из воспоминаний Н.Н. Мизинова: «...Учащиеся вместе с сотрудниками кафедр своими руками создавали условия для занятий, жизни и быта. ...выполнялись многие хозяйственные задачи: заготовка лягушек, доставка



“трупного материала” и т.д. Обучение продолжалось пять лет. Экзамены проводились по 44 дисциплинам, а зачеты — по 35. Государственные экзамены сдавались по 11 предметам». Интересный факт: вместе с Н.Н. Мизиновым в эти годы учился Николай Петрович Сеницын (1900–1972), будущий знаменитый ученый, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РСФСР, разработавший методику пересадки сердца от одного живого организма другому и доказавший принципиальную возможность операции пересадки сердца.

В 1927 г. Н.Н. Мизинов окончил университет. 3 декабря того же года был призван на действительную службу, проходил ее в качестве военного врача 1-й Тихоокеанской дивизии (г. Владивосток).

После демобилизации в 1928 г. Мизинов работал в должности санитарного инспектора труда и врачом-профпатологом в системе Нижегородского губернского и городского отделов труда (Наркомтруд) в г. Выкса Нижегородской области и Нижнем Новгороде.

С 1931 по 1934 г. Николай Николаевич работал в должности научного сотрудника Горьковского научно-исследовательского института гигиены труда и профзаболеваний, где им были выполнены 4

научные работы, связанные с профессиональной гигиеной и промышленной токсикологией.

С 1934 г. Н.Н. Мизинов служит на руководящей работе в различных медицинских учреждениях (начальник санитарной службы 49-го стрелкового полка, командир медико-санитарного батальона 17-й стрелковой дивизии, врач Горьковского облвоенкомата, начальник санитарной службы 136-й стрелковой дивизии, начальник и начальник медицинской службы (начмед) 401-го сортировочно-эвакуационного госпиталя) и одновременно ведет плодотворную научную и преподавательскую работу. По совместительству он трудился в Горьковском медицинском институте им. С.М. Кирова, занимая должность доцента кафедры санитарной обороны. В 1938 г. эта кафедра была переименована в кафедру военно-санитарной подготовки. Руководителем кафедры стал военврач II ранга Н.Н. Мизинов, назначенный на эту должность по совместительству с основной службой в войсковой части № 4464.

При организации и открытии кафедры возникло множество трудностей: отсутствовали помещения, медицинское оснащение, учебные и наглядные пособия, подготовленные кадры преподавателей и др.



Поскольку не было специальных программ преподавания, оно строилось применительно к практике командирской подготовки врачей войсковых частей, на ее основе разрабатывался лекционный курс и проводились практические занятия. Эта работа выполнялась коллективом кафедры, в составе которого в тот период работали врачи запаса В.М. Яковлев и Ф.В. Романов (курс санитарной тактики), кандидаты медицинских наук А.С. Архипов, А.И. Батулин, доктор медицинских наук Г.Н. Майман (курс санхимзащиты) и строевые командиры запаса А.В. Егоров и А.М. Бочков (общевойсковая подготовка).

Николай Николаевич был командирован в Москву для разрешения программных вопросов кафедры и приобретения оборудования.

Наглядные пособия для учебного процесса готовились руками преподавателей кафедры и студентов.

Кафедра располагалась в здании Горьковского НИИ гигиены труда и профзаболеваний. В распоряжении кафедры имелась всего одна комната в качестве преподавательской. Для занятий использовались аудитории и экспериментальная токсикологическая лаборатория НИИ. Выполнение задачи по размещению кафедры облегчалось тем, что со-

трудники кафедры были одновременно и сотрудниками НИИ.

Весной 1940 г. состоялись полевые занятия для студентов, организованные силами и средствами медицинских подразделений и частей, возвратившихся с фронта после окончания советско-финской войны 1939–1940 гг. В этот же период были проведены «Неделя военной токсикологии» и «Неделя военной эпидемиологии».

Н.Н. Мизинов вместе с профессорами Е.Л. Березовым, И.Л. Цимхесом, А.А. Ожерельевым и доцентом Н.Н. Лебедевым вел занятия для военных врачей в горьковском гарнизоне № 20 стрелкового корпуса.

Началась Великая Отечественная война. 26 июня 1941 г. в Горьком было сформировано Управление местного звачупункта — МЭП № 41. Начальником его был назначен кадровый военврач, полковник медицинской службы И.С. Москаленко, заместителем — майор медицинской службы Н.Н. Мизинов, главным хирургом — полковник медицинской службы Е.Л. Березов.

Необходимо было в кратчайшие сроки развернуть госпитальную сеть, оборудовать и оснастить ее всем



необходимым, подобрать и расставить кадры, наладить прием и лечение раненых.

С первых дней войны профессора и преподаватели Горьковского медицинского института им. С.М. Кирова принимали активное участие в организации военных лечебно-профилактических учреждений. В городе и области было организовано 143 госпиталя на 58 тысяч коек.

10 июля 1941 г. при эвакуационном пункте № 41 было создано консультативное бюро, в состав которого вошли профессор и преподаватели ГМИ им. С.М. Кирова: К.Г. Никулин, Е.Л. Березов, И.М. Рыбаков, А.А. Ожерельев, Е.П. Алексеев, Г.Я. Городисская, И.Л. Цимхес, А.И. Гефтер, Х.И. Гаркави, М.П. Батунин, Н.И. Морозкин, Н.К. Шифрин, С.А. Винник, С.В. Шестаков, Я.Г. Ильон, В.А. Вяткин, Ф.М. Супоницкая, В.И. Щедраков, М.Л. Бирюков, И.И. Сенюткин, В.М. Дурмашкин, А.И. Кожевников, Н.Н. Блохин и др.

Вся организационная, лечебно-методическая и научно-практическая работа эвакуационного пункта № 41 осуществлялась с участием членов бюро. Консультанты, работая непосредственно в госпиталях, в значительной степени помогли обеспечить качественное лечение раненых.

В этот период Н.Н. Мизинов разработал ряд инструкций по лечению раненых и по вопросам профилактики некоторых заболеваний в эвакуационных госпиталях и на санитарно-транспортных судах. Ученый секретарь ГМИ им. С.М. Кирова, доцент О.Н. Бармина отмечала, что *«все инструкции являются практическим руководством для госпиталей»*.

Война поставила более ответственные задачи в области военной подготовки студентов, особенно учитывая, что в годы войны было произведено несколько досрочных выпусков врачей и резко возрос контингент приема студентов в институт. Нужно было в сжатые сроки и в установленном порядке дать будущим врачам теоретические знания и практические навыки, необходимые для работы в войсках и в лечебных учреждениях армии. С целью практической отработки вопросов оказания медицинской помощи раненым и больным, а также приобретения навыков в уходе за ними широко использовались эвакуационные госпитали, размещенные в Горьком. Студенты систематически привлекались к несению дежурств в госпиталях, разгрузке и погрузке прибывших с фронта и убывающих в тыл военно-санитарных поездов и судов.

В 1942 г. в связи с возросшим объемом военной подготовки и необходимостью в расширении помещения кафедре было дополнительно передано 1-этажное здание, построенное для гаража на территории Горьковской областной больницы им. Н.А. Семашко и использовавшееся под склад.

В 1943 г. с кафедрой военно-санитарной подготовки была объединена кафедра физического воспитания под общим руководством Н.Н. Мизинова. Кафе-

дра в таком составе стала выполнять задачи военно-прикладной физической подготовки студентов.

Поднятию уровня военно-медицинской подготовки студентов и расширению знаний основ военной медицины у профессорско-преподавательского состава ГМИ им. С.М. Кирова способствовала проведенная в Горьком 13–18 января 1943 г. Санитарным отделом МВО и Управлением эвакуационных госпиталей НКЗ РСФСР первая научная терапевтическая конференция, посвященная организации лечения раненых и больных. В трудах конференции было опубликовано 52 доклада и тексты выступлений в прениях.

Таким образом, период 1938–1944 гг. — важный этап в развитии военно-медицинского образования в Горьковском медицинском институте им. С.М. Кирова. В это время под руководством Н.Н. Мизинова была сформирована кафедра военно-санитарной подготовки и начали проводиться плановые занятия со студентами по военной подготовке. Однако кафедра еще не входила в структуру института, а большинство преподавателей являлись офицерами запаса и работали на кафедре по совместительству. Только в сентябре 1944 г. кафедра была реформирована в кафедру военно-медицинской подготовки и вошла в штатную структуру института.

Вскоре подполковник медицинской службы Н.Н. Мизинов получил назначение в Курский медицинский институт на должность начальника кафедры военно-медицинской подготовки и по совместительству начальника лечебного отдела эвакуационных госпиталей Курско-Орловско-Брянского управления ВЦСПС.

Из служебной характеристики Н.Н. Мизинова за подписью директора Курского медицинского института, доктора медицинских наук П.Д. Яльцева: *«...за успешную организацию кафедры, умелое руководство кафедрой, координацию работы и других кафедр института по военно-медицинской подготовке и точное выполнение всяких поручений дирекции объявлена благодарность»*.

В мае 1945 г. Н.Н. Мизинов был вновь переведен в Горький на должность начальника кафедры военно-медицинской подготовки ГМИ им. С.М. Кирова. Необходимо отметить, что солидный опыт военно-практической, организационной, методической и научной работы позволял Николаю Николаевичу успешно руководить работой кафедры, а также заниматься научной работой.

В 1946 г. он защитил кандидатскую диссертацию на тему «О результатах лечения раненых в тыловых госпиталях». В 1949 г. ему было присвоено ученое звание доцента.

В 1952 г. Николай Николаевич Мизинов занял пост директора (ректора) ГМИ им. С.М. Кирова. Это была совершенно новая для него сфера деятельности, которая не только почетна, а еще более ответственна.

На посту директора вуза Н.Н. Мизиновым была

проделана большая работа по укреплению и расширению материально-технической базы института. Так, например, в 1957 г. был введен в строй биофизиологический корпус (БФК), строительство которого было начато еще в 1936 г., а потом приостановлено, поскольку не было завершено к началу войны. На БФК разместились 14 кафедр. Лекции читались в большой оборудованной амфитеатром аудитории на 350 мест и в малой аудитории на 200 мест. В здании были столовая и гимнастический зал.

Были организованы кафедры госпитальной хирургии лечфака (1953), рентгенологии и радиологии (1954), философии (1958) и др.

В три раза увеличивается число лечебно-профилактических учреждений, используемых в качестве учебных баз. Идет перестройка учебного процесса.

Следует заметить, что расширение учебных площадей, оснащение кафедр новым учебным оборудованием и аппаратурой, соответствующей учебной литературой, наглядными пособиями для научных исследований позволили значительно улучшить качество подготовки врачей и расширить объем научных исследований.

В 1956 г. Министерством здравоохранения РСФСР было отмечено, что лишь Горьковский медицинский институт (из всех медицинских вузов федерации) выполнил тематический план подготовки научных кадров — докторов и кандидатов медицинских наук.

В 1959 г. в медицинском институте был учрежден Методический совет.

Директора института Н.Н. Мизинова часто можно было видеть в студенческом коллективе, он посещал кафедры, постоянно интересовался нуждами и заботами преподавателей.

Николай Николаевич оставался и общественным деятелем, неравнодушным к судьбам пациентов и проблемам обычных жителей города Горького. Характерный случай произошел в марте 1959 года. Дирекция школы № 19 Приокского района попросила руководителя медицинского института помочь с организацией благотворительного концерта. Собранные средства должны были пойти на оказание помощи учащимся школы, родители которых погибли на фронте. Будучи отзывчивым человеком, Н.Н. Мизинов не мог остаться в стороне и откликнулся на просьбу. При его содействии в мероприятии принял участие студенческий хор мединститута, а сам концерт стал событием городского масштаба и прошел в горьковском Доме учителя.

В 1958 г., в связи с выслугой срока действительной военной службы, Н.Н. Мизинов был освобожден от должности начальника военной кафедры и уволен из армии в звании полковника медицинской службы, но с правом ношения военной формы.

1 марта 1960 г. доцент Н.Н. Мизинов освобожден от должности директора Горьковского медицинского

института им. С.М. Кирова и направлен на работу в распоряжение дирекции Горьковского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии (ГИТО), где был принят на должность старшего научного сотрудника организационно-методического отдела, а через 2 года он заведовал этим отделом ГИТО. Много сделал для развития травматолого-ортопедической помощи населению на закрепленных территориях. Спектр его научных интересов был чрезвычайно широк, начиная с составления планов развития организационной службы для каждой из областей и кончая исследованиями по истории госпитального дела.

Вот строки из характеристики Н.Н. Мизинова от 10 октября 1970 г., хранящейся в его личном деле в Государственном архиве специальной документации Нижегородской области (ГАСДНО), за подписью директора ГИТО, Заслуженного деятеля науки РСФСР, профессора М.Г. Григорьева: «...является эрудированным ученым в области организационно-методических вопросов травматологии и ортопедии, проявил себя инициативным и настойчивым при осуществлении задач по развитию травматолого-ортопедической помощи населению зоны деятельности института, в практике решения задач по внедрению достижений медицинской науки и передового опыта в травматолого-ортопедическую практику, а также вовлечению практических врачей и организаторов здравоохранения в научную работу по вопросам рациональной травматолого-ортопедической помощи и профилактики травматизма... При его активном участии за последние десять лет издано 24 сборника трудов и материалов к научным сессиям и конференциям института, десятки методических писем, а также материалы и труды Третьего Всероссийского съезда хирургов... Под руководством Н.Н. Мизинова младшие сотрудники Н.А. Филиппов и Н.К. Цыбусов ведут научные работы, которые будут оформлены как кандидатские диссертации... Н.Н. Мизинов пользуется авторитетом среди руководителей органов, учреждений здравоохранения, практических врачей, научных работников...» В частности, под его руководством готовил к защите кандидатскую диссертацию С.Н. Цыбусов, который впоследствии являлся проректором по учебной работе НГМА.

Николай Николаевич уделял внимание и научно-исследовательской работе. Он является автором 145 научных работ по вопросам профессиональной гигиены, промышленной токсикологии и военно-полевой хирургии.

11 января 1978 г. был уволен по собственному желанию с должности старшего научного сотрудника организационно-методического отдела ГИТО.

Н.Н. Мизинов занимался общественной деятельностью: являлся членом пленума райкома КПСС и членом партбюро ГМИ им. С.М. Кирова; избирался депутатом Горьковского городского совета депута-

тов трудящихся. Был членом пленума обкома Красного Креста, членом Совета военно-медицинского общества, членом правления горьковских научных обществ: историков медицины; травматологов-ортопедов; председателем общественной редакционной коллегии ежемесячного радиожурнала «Здоровье» Горьковского областного комитета радиовещания и телевидения, членом пресс-бюро газеты «Горьковский рабочий».

По воспоминаниям знавших его людей, Николай Николаевич Мизинов работал с неизменным профессионализмом, большой самоотдачей. Так, доцент Н.Н. Кравченко отмечал в Николае Николаевиче дисциплинированность, организационные и волевые качества, широкий кругозор и интересы в разных областях жизни. Профессор С.С. Добротин характеризовал Н.Н. Мизинова как человека упорного в достижении цели, хорошего организатора, инициативного и опытного специалиста.

За многолетний и безупречный труд Н.Н. Мизинов был удостоен наград: орденов Боевого Красного Знамени и Красной Звезды, медалей «За боевые заслуги», «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», «За доблестный труд. К 100-летию со дня рождения В.И. Ленина» и др.

Прожив достойную и насыщенную жизнь, Николай Николаевич Мизинов умер 4 октября 1978 г. Похоронен на Румянцевском (Ольгинском) кладбище г. Горького.

В память о Н.Н. Мизинове в учебно-историческом центре Приволжского исследовательского медицинского университета в галерее руководителей вуза разных лет представлен его акварельный портрет, написанный Заслуженным художником РСФСР Н.П. Величко.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Архив Приволжского исследовательского медицинского университета. Фонд № 2533. Оп. № За. Д. № 146. *Мизинов Николай Николаевич, доцент, начальник военной кафедры, директор института*. Л. 2, 3, 6, 7, 17, 22, 25, 40–40 об., 41–42 об., 56, 63–64 об., 73, 75, 79–79 об., 102, 110–110 об., 111, 121, 158, 197, 245.

2. Государственный архив специальной документации Нижегородской области. Горьковский НИИ травматологии и ортопедии. Фонд № (6106)15. Оп. № 4. Д. № 40. *Мизинов Николай*

Николаевич (кандидат медицинских наук, доцент по кафедре военно-медицинской подготовки). Л. 2, 3–4 об., 7, 11–11 об., 14–14 об., 44, 47–49, 53–55, 93.

3. *Горьковский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии*. Под ред. М.Г. Григорьева, А.П. Верещагина, Н.Н. Мизинова. Горький; 1976.

4. Клеменова И.А., Мордвинов А.А. Становление высшего медицинского образования в Нижнем Новгороде: к столетию Приволжского исследовательского медицинского университета. *Медицинский альманах* 2020; 1: 122.

5. Кожевников А.И. Горьковские медики — раненым воинам. В кн.: *Во имя Победы*. Горький: Волго-Вятское изд-во; 1976.

6. Королев Б.А. *Нижегородская хирургия. Истоки. Страницы истории. Люди*. Н.Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии; 2004.

7. Кузнецов И.А. История купеческой усадьбы Зайцевых по улице Рождественской. *Нижегородская старина* 2014; 39–40: 38–44.

8. Мизинов Н.Н. К истории высшего медицинского образования в Нижнем Новгороде — Горьком. *Ученые записки Горьковского государственного медицинского института имени С.М. Кирова*. Горький; 1958: 11–34.

9. *Нижегородский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии. Становление и развитие*. Н.Новгород: Бегемот; 2011.

10. Околов В.Л., Павлов В.Н., Котельников Г.П., Глыбочко П.В., Нартайлаков М.А. *Ректоры медицинских высших учебных заведений России 1800–2012 гг.: биографический энциклопедический справочник*. Кн. 1. Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ; 2012.

11. *90 лет. Нижегородская государственная медицинская академия*. Под общ. ред. проф. В.В. Шкарина. Н.Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии; 2010.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Е.А. Чижова, зав. учебно-историческим центром ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Н.Н. Благоднравова, зав. архивом ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Чижова Елена Александровна,
e-mail: chizhova_e@pimunn.net