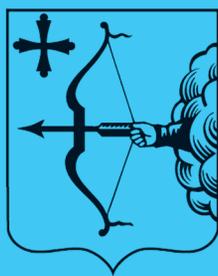


ISSN 2220-7880 (Print)
ISSN 2686-9861 (Online)



ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал



- клиническая медицина
- профилактическая медицина
- медико-биологические науки

4(68).2020

ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

Главный редактор
Заместитель главного редактора
Заместитель главного редактора (научный редактор)
Ответственный секретарь

д.м.н., профессор Л.М. Железнов
д.м.н., профессор М.П. Разин
д.м.н., доцент Н.К. Мазина
д.б.н., профессор Н.А. Макарова

Редакционная коллегия: В.А. Бахтин, д.м.н., профессор; А.Л. Бондаренко, д.м.н., профессор; В.А. Вязников, д.м.н., профессор; М.С. Григорович, д.м.н.; С.А. Дворянский, д.м.н., профессор; В.Б. Зайцев, д.м.н., профессор; М.В. Злоказова, д.м.н., профессор; Я.Ю. Иллек, д.м.н., профессор; Е.Г. Ичитовкина, д.м.н.; А.Г. Кисличко, д.м.н., профессор; А.Е. Колосов, д.м.н., профессор; С.В. Кошкин, д.м.н., профессор; Ю.В. Кудрявцева, д.м.н.; С.А. Куковякин, д.м.н., профессор; О.Г. Леванова, д.м.н.; С.В. Мальчикова, д.м.н.; Н.А. Никитин, д.м.н., профессор; Б.А. Петров, д.м.н., профессор; В.А. Разумный, д.м.н.; П.Г. Распутин, д.м.н.; Ж.Г. Симонова, д.м.н.; О.В. Симонова, д.м.н.; О.В. Соловьев, д.м.н., профессор; А.П. Спицин, д.м.н., профессор; Е.О. Утенкова, д.м.н.; С.В. Хлыбова, д.м.н.; П.И. Цапок, д.м.н., профессор; Е.Н. Чичерина, д.м.н., профессор.

Редакционный совет: Т.Г. Абдуллин, д.м.н., профессор (Россия); В.И. Аверин, д.м.н., профессор (Беларусь); В.П. Адашкевич, д.м.н., профессор (Беларусь); М.А. Аксельров, д.м.н., профессор (Россия); Д. Бани, д.м.н., профессор, (Италия); Е.Х. Баринов, д.м.н., профессор (Россия); Л.Г. Воронина, д.м.н., профессор (Россия); А.В. Галанина, д.м.н., профессор (Россия); Р.А. Грехов, д.м.н., профессор (Россия); А.Б. Гудков, д.м.н., профессор (Россия); Г.А. Зайцева, д.м.н., профессор (Россия); С.Ю. Косюга, д.м.н., профессор (Россия); В.И. Макарова, д.м.н., профессор (Россия); А.Е. Мальцев, д.м.н., профессор (Россия); И. В. Мирошниченко, д.м.н., профессор (Россия); Г.М. Насыбуллина, д.м.н., профессор (Россия); В.Н. Олесова, д.м.н., профессор (Россия); И.О. Походенько-Чудакова, д.м.н., профессор (Беларусь); И.Г. Романенко, д.м.н., профессор (Россия); П. Романьоли, д.м.н., профессор (Италия); П.О. Ромодановский, д.м.н., профессор (Россия); Т. Ружичка, д.м.н., профессор (Германия); А.Г. Соловьев, д.м.н., профессор (Россия); Н.С. Стрелков, д.м.н., профессор (Россия); Е.И. Тарловская, д.м.н., профессор (Россия); Ф.К. Тетелютина, д.м.н., профессор (Россия); И.Е. Торшина, д.м.н., профессор (Россия); А.В. Успенский, чл.-корр. РАН (Россия); Р.Х. Хафизьянова, д.м.н., профессор (Россия); Н.А. Цап, д.м.н., профессор (Россия); А.Д. Чупров, д.м.н., профессор (Россия); А.К. Шадманов, д.м.н., профессор (Узбекистан); А.М. Шамсиев, д.м.н., профессор (Узбекистан); Ш.А. Юсупов, д.м.н., профессор (Узбекистан).

Редакция журнала:

Заведующий редакцией
Переводчики

Е.И. Рыкова
Т.Б. Агалакова, к. фил. н., доцент
Н.В. Бушуева
О.М. Садыкова

Технический редактор

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России).

Журнал зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. № ПИ 77-12440 от 19.04.2002.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования: www.elibrary.ru.

Индекс издания в объединенном каталоге «Пресса России»: 70579.

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Адрес редакции, издателя: 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112.

Тел.: (8332) 24-99-68, 37-57-16, 32-24-49.

Факс: (8332) 64-07-34.

Электронная почта: kgmu_vmv_redakcia@mail.ru; vmv@kirovgma.ru; vmv1@kirovgma.ru.

Сетевая версия журнала в интернете: <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>.

С правилами для авторов журнала «Вятский медицинский вестник» можно ознакомиться на сайте: www.kirovgma.ru по ссылке: <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>.

Подписано в печать: 27.11.2020.

Дата выхода: 11.12.2020.

© ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России, 2020

© Обложка: Т.П. Дедова. «Панорама города Вятки XIX в.»

MEDICAL NEWSLETTER OF VYATKA
Academic and research magazine

Editor-in-chief
Deputy chief editor
Deputy chief editor (science editor)
Executive editor

L.M. Zheleznov, MD, DMSci., professor
M.P. Razin, MD, DMSci., professor
N.K. Mazina, MD, DMSci., associate professor
N.A. Makarova, MD, DBSci., professor

Editorial team: V.A. Bakhtin, MD, DMSci., professor; A.L. Bondarenko, MD, DMSci., professor; V.A. Vyaznikov, MD, DMSci., professor; M.S. Grigorovich, MD, DMSci.; S.A. Dvoryansky, MD, DMSci., professor; V.B. Zaitsev, MD, DMSci., professor; M.V. Zlokazova, MD, DMSci., professor; Ya.Yu. Illek, MD, DMSci., professor; E.G. Ichitovkina, MD, DMSci.; A.G. Kislichko, MD, DMSci., professor; A.E. Kolosov, MD, DMSci., professor; S.V. Koshkin, MD, DMSci., professor; Yu.V. Kudryavtseva, MD, DMSci.; S.A. Kukovyakin, MD, DMSci., professor; O.G. Levanova, MD, DMSci.; S.V. Malchikova, MD, DMSci.; N.A. Nikitin, MD, DMSci., professor; B.A. Petrov, MD, DMSci., professor; V.A. Razumny, MD, DMSci.; P.G. Rasputin, MD, DMSci.; Zh.G. Simonova, MD, DMSci.; O.V. Simonova, MD, DMSci.; O.V. Solov'ev, MD, DMSci., professor; A.P. Spitsin, MD, DMSci., professor; E.O. Utenkova, MD, DMSci.; S.V. Khlybova, MD, DMSci.; P.I. Tsapok, MD, DMSci., professor; E.N. Chicherina, MD, DMSci., professor.

Editorial board: T.G. Abdullin, MD, DMSci., professor (Russia); V.I. Averin, MD, DMSci., professor (Russia); V.P. Adaskevich, MD, DMSci., professor (Belarus); M.A. Aksel'rov, MD, DMSci., professor (Russia); D. Bani, professor (Italy); E.Kh. Barinov, MD, DMSci., professor (Russia); L.G. Voronina, MD, DMSci., professor (Russia); A.V. Galanina, MD, DMSci., professor (Russia); R.A. Grekhov, MD, DMSci., professor (Russia); A.B. Gudkov, MD, DMSci., professor (Russia); G.A. Zaitseva, MD, DMSci., professor (Russia); S.Yu. Kosyuga, MD, DMSci., professor (Russia); V.I. Makarova, MD, DMSci., professor (Russia); A.E. Maltsev, MD, DMSci., professor (Russia); I.V. Miroshnichenko, MD, DMSci., professor (Russia); G.M. Nasybullina, MD, DMSci., professor (Russia); V.N. Olesova, MD, DMSci., professor (Russia); I.O. Pokhoden'ko-Chudakova, MD, DMSci., professor (Belarus); I.G. Romanenko, MD, DMSci., professor (Russia); P. Romagnoli, MD, DMSci., professor (Italy); P.O. Romodanovsky MD, DMSci., professor, (Russia); T. Ruzhichka, MD, DMSci., professor (Germany); A.G. Solov'ev, MD, DMSci., professor (Russia); N.S. Strelkov MD, DMSci., professor (Russia); E.I. Tarlovskaya, MD, DMSci., professor (Russia); F.I. Tetelyutina, MD, DMSci., professor (Russia); I.E. Torshina MD, DMSci., professor, (Russia); A.V. Uspensky correspondent member of RAS (Russia); R.Kh. Khafizyanova, MD, DMSci., professor (Russia); N.A. Tsap, MD, DMSci., professor (Russia); A.D. Chuprov, MD, DMSci., professor (Russia); A.K. Shadmanov, MD, DMSci., professor (Uzbekistan); A.M. Shamsiev MD, DMSci., professor (Uzbekistan); Sh.A. Yusupov MD, DMSci., professor (Uzbekistan).

Newsletter staff:

Managing editor E.I. Rykova
Translators T.B. Agalakova, PhD in Philological Sciences, associate professor
N.V. Bushueva

Editor O.M. Sadykova

Founder: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kirov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (FSBEI HE «Kirov SMU» MOH Russia).

The newsletter is registered by the Russian Federation Ministry for the Media. Registry № ПИИ 77-12440 from 19.04.2002.

The newsletter is included in Russian scientific citation index: www.elibrary.ru.

Publication index in unit catalogue «Russian Press»: 70579.

The journal is included to the list of the leading scientific journals and periodicals approved by Higher Certification Panel for publishing main scientific results of dissertations for PhD degree.

Editorial opinion may not coincide with the views of the authors.

Postal address of Publisher and Editorial office: 610998, 112, K. Marx Street, Kirov.

Tel.: (8332) 24-99-68, 37-57-16, 32-24-49.

Fax: (8332) 64-07-34.

E-mail: kgmu_vmv_redakcia@mail.ru; vmv@kirovgma.ru; vmv1@kirovgma.ru.

Web version of the newsletter: <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>.

The rules of publication for the Medical newsletter of Vyatka magazine's authors are available at website www.kirovgma.ru by <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>.

Signed to be printed: 27.11.2020.

Issue date: 11.12.2020.

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Папичев Е.В., Зборовская И.А. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ 25-ОН ВИТАМИНА D В РАЗВИТИИ ОСТЕОПОРОЗА У ПАЦИЕНТОК С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ.....	4
Суслова Е.В., Хлебникова Н.В., Суетина И.Г., Иллек Я.Ю. ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА.....	8
Краева Н.В., Шумов А.В., Макарова В.И., Избенко Н.Л., Макаров А.И. ПОДРОСТОК С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ – КАКОЙ ОН?	11
Умнягина И.А., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Трошин В.В. ОКИСЛЕННЫЕ ЛИПОПРОТЕИДЫ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ И ИХ СВЯЗЬ С КОМПОНЕНТАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА, РАБОТАЮЩИХ В МЕТАЛЛУРГИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ	15
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА	
Гайворонский И.В., Родионов А.А., Железнов Л.М., Гайворонский А.И., Ничипорук Г.И., Гайворонская М.Г., Горячева И.А. РАЗВИТИЕ ВНУТРЕННИХ ПОЗВОНОЧНЫХ ВЕНОЗНЫХ СПЛЕТЕНИЙ В СИСТЕМЕ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ СПИННОЙ МОЗГ – ПОЗВОНОЧНЫЙ КАНАЛ.....	21
Костина И.Н., Белоконова Н.А., Лелекова Р.П., Наронова Н.А., Ильиных П.А., Чередников С.М. КАЧЕСТВО РАСТВОРОВ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ ПРИ ОЦЕНКЕ НЕКОТОРЫХ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ IN VITRO	26
Спицин А.П., Княжев И.С., Резцов О.В. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ СТУДЕНТОВ МЛАДШИХ КУРСОВ ВО ВРЕМЯ СДАЧИ ЭКЗАМЕНОВ.....	33
Трухан А.П., Самохвалов И.М., Исаков В.Д., Яковенко О.О., Кураев П.И. ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИИ И ХАРАКТЕРИСТИКИ СОВРЕМЕННЫХ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕНИЙ МИРНОГО ВРЕМЕНИ.....	38
Трушин П.В., Чикин Ю.В., Штофин С.Г., Носов В.Ю. ВОЗДЕЙСТВИЕ МЕЛКОГРАНУЛИРОВАННОГО НИКЕЛИДА ТИТАНА НА ОРГАНИЗМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЖИВОТНОГО	42
Гришин П.Г., Калининкова Е.А., Савранский Ф. З., Чигарина С.Е., Хайкин М.Б. ВЛИЯНИЕ МАКРО- И МИКРОСТРУКТУРЫ ПОВЕРХНОСТИ ИМПЛАНТАТОВ НА ПРОЦЕССЫ ОСТЕОИНТЕГРАЦИИ И СТАБИЛИЗАЦИИ.....	44
ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА ЧЕЛОВЕКА	
Петров С.Б., Чагаева Н.В., Пономарева О.В., Петров Б.А. НЕЙРОСЕТЕВОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ	49
Васильева Т.Н., Федотова И.В. ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ КОММУНИКАТИВНАЯ КОМПЕТЕНТНОСТЬ И КАРЬЕРА ВРАЧА ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНОЙ БОЛЬНИЦЫ	54
Зубков И.В., Жидкова Е.А., Севрюков Ф.А., Гурвич Н.И., Битеев В.Х. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА	57
Колосов А.Е., Мильчаков Д.Е., Барбакова Л.М. МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ В ИСПРАВИТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ЗАРУБЕЖНЫХ ГОСУДАРСТВАХ	65
Чагаева Н.В., Пономарева О.В., Петров Б.А., Петров С.Б. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МНОГОМЕРНОГО СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ РАБОТЫ РЕГИОНАЛЬНОГО ДЕТСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.....	69
ОБЗОРЫ	
Богачева Н.В., Зайцева И.В., Попова С.В., Коротаева К.Н. ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ НОВЫХ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА БИОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЯХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ.....	74
Гайворонский И.В., Кира Е.Ф., Железнов Л.М., Ничипорук Г.И., Яковлева А.А., Горячева И.А., Сорокина А.А. РОЛЬ АНАТОМИИ КАК ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ НАУКИ В ПОДГОТОВКЕ ХИРУРГОВ-ГИНЕКОЛОГОВ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ.....	81
Жданова О.Б., Руднева О.В., Написанова Л.А., Макарова Н.А., Окулова И.И. ИСТОРИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ТРИХИНЕЛЛЕЗА (ОБЗОР)	87
Минаев С.В., Щетинин Е.В., Григорова А.Н., Владимирова О.В., Тимофеев С.И., Папикова К.А., Гевандова М.Г., Скобелев В.А., Махнева В.А. НАУКОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	94
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
Иорданишвили А.К., Гусейнов Р.З., Баринов Е.Х., Мальцев А.Е. СЛУЧАЙ ОШИБОЧНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛИ ОКОЛОУШНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	99
Сварич В.Г., Водолазский С.А., Перевозчиков Е.Г., Каганцов И.М., Сварич В.А. ОРГАНОСОХРАНЯЮЩАЯ ОПЕРАЦИЯ ПРИ УДАЛЕНИИ ЛИМФАНГИОМЫ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ У РЕБЕНКА ТРЕХ ЛЕТ	102
Печенкина Н.С., Седавных Е.А. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ С НЕСОСТОЯТЕЛЬНЫМ РУБЦОМ НА МАТКЕ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ).....	105
ЮБИЛЕЙ	110
НЕКРОЛОГ	111

CONTENTS

CLINICAL MEDICINE

- Akhverdyan Yu.R., Zavodovsky B.V., Polyakova Yu.V., Sivordova L.E., Papichev E.V., Zborovskaya I.A.
DIAGNOSTIC VALUE OF DETERMINING 25-OH VITAMIN D IN OSTEOPOROSIS DEVELOPMENT
IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS4
- Suslova E.V., Khlebnikova N.V., Suetina I.G., Illek Ya. Yu.
IMMUNOGENETIC PARAMETERS IN CHILDREN OF DIFFERENT AGES WITH ATOPIC DERMATITIS8
- Kraeva N. V., Shumov A.V., Makarova V. I., Izbenko N. L., Makarov A. I.
A TEENAGER WITH ARTERIAL HYPERTENSION – WHAT IS HE LIKE? 11
- Umnyagina I.A., Blinova T.V., Strakhova L.A., Troshin V.V.
OXIDIZED LOW-DENSITY LIPOPROTEINS AND THEIR ASSOCIATION WITH COMPONENTS OF METABOLIC
SYNDROME IN YOUNG AND MIDDLE-AGED PEOPLE WORKING IN THE METALLURGICAL 15

EXPERIMENTAL MEDICINE AND CLINICAL DIAGNOSIS

- Gaivoronsky I.V., Rodionov A.A., Zhelezov L.M., Gayvoronsky A.I., Nichiporuk G.I., Gayvoronskaya M.G., Goryacheva I. A.
DEVELOPMENT OF INTERNAL VERTEBRAL VENOUS PLEXUS WITHIN THE ONTOGENETIC SYSTEM
OF THE SPINAL CORD AND THE SPINAL CANAL21
- Kostina I. N., Belokonova N. A., Lelekova R. P., Naronova N. A., Ilyinykh P.A., Cherednikov S.M.
QUALITY OF SOLUTIONS OF LOCAL ANESTHETICS IN ESTIMATING SOME PHYSICAL
AND CHEMICAL PROPERTIES IN VITRO26
- Spitsin A.P., Knyazhev I.S., Reztsov O.V.
COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF JUNIOR STUDENTS' CARDIOVASCULAR SYSTEM
IN THE COURSE OF EXAMINATION SESSION 33
- Trukhan A.P., Samokhvalov I.M., Isakov V.D., Yakovenko O.O., Kuraev P.I.
PECULIARITIES OF ETHIOLOGY AND CHARACTERISTICS OF MODERN NON-MILITARY GUNSHOT WOUNDS 38
- Trushin P.V., Chikinev Yu.V., Shtofin S.G., Nosov V.Yu.
EFFECT OF FINE TITANIUM NICKELIDE ON THE BODY OF EXPERIMENTAL ANIMALS 42
- Grishin P. G., Kalinnikova E. A., Savransky F.Z., Chigarina S.E., Khaikin M.B.
THE INFLUENCE OF THE MACRO- AND MICROSTRUCTURE OF THE IMPLANT SURFACE
ON THE PROCESSES OF OSSEointegration AND STABILIZATION44

PUBLIC HEALTH AND PUBLIC HEALTH ORGANIZATION, HUMAN ECOLOGY AND HYGIENE

- Vasilyeva T.N., Fedotova I.V.
PROFESSIONAL COMMUNICATIVE COMPETENCE AND CAREER OF A RAILWAY HOSPITAL DOCTOR49
- Zubkov I.V., Zhidkova E.A., Sevryukov F.A., Gurchich N.I., Biteev V.Kh.
ORGANIZATIONAL ASPECTS OF UROLITHIASIS TREATMENT IN A HOSPITAL 54
- Kolosov A.E., Milchakov D.E., Barbakova L.M.
MEDICAL CARE IN PRISONS OF THE RUSSIAN FEDERATION AND FEATURES
OF THE ORGANIZATION OF MEDICAL CARE IN THE FOREIGN COUNTRIES 57
- Chagaeva N.V., Ponomareva O.V., Petrov B.A., Petrov S.B.
STATISTICAL ANALYSIS TO STUDY THE PREVENTIVE WORK OF REGIONAL CHILDREN'S HEALTH 65
- Petrov S.B., Chagaeva N.V., Ponomareva O.V., Petrov B.A.
NEURAL NETWORK MODELING IN THE STUDY OF PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN 69

REVIEWS

- Bogacheva N.V., Zaitseva I.V., Popova S.V., Korotaeva K.N.
BASIC PROBLEMS OF EXPERIMENTAL STUDIES OF NEW IMMUNOBIOLOGICAL PREPARATIONS
ON BIOLOGICAL MODELS OF LABORATORY ANIMALS 74
- Gaivoronsky I.V., Kira E.F., Zhelezov L.M., Nichiporuk G.I., Yakovleva A.A., Goryacheva I.A., Sorokina A.A.
ROLE OF ANATOMY AS A FUNDAMENTAL SCIENCE IN THE TRAINING OF SURGEONS
AND GYNAECOLOGISTS IN MODERN CONDITIONS 81
- Zhdanova O.B., Rudneva O.V., Napisanova L.A., Makarova N.A., Okulova I.I.
HISTORICAL BACKGROUND AND CHALLENGES OF TRICHINELLOSIS IMMUNOPROPHYLAXIS (REVIEW) 87
- Minaev S.V., Shchetinin E.V., Grigorova A.N., Vladimirova O.V., Timofeev S.I., Papikova K.A., Gevandova M.G.,
Skobelev V.A., Makhneva V.A.
RESEARCH CHOPS IN MODERN MEDICAL PRACTICE (LITERATURE REVIEW) 94

CLINICAL CASE

- Iordanishvili A.K., Guseynov R.Z., Barinov E.Kh., Maltsev A.E.
A CASE OF EVALUATION ERROR FOR SWOLLEN PAROTID GLAND 99
- Svarich V.G., Vodolazsky S.A., Perevozchikov E.G., Kagantsov I.M., Svarich V.A.
ORGAN-PRESERVING SURGERY TO REMOVE LARGE-SIZED ABDOMINAL LYMPHANGIOMA
IN A THREE-YEAR-OLD CHILD 102
- Pechenkina N. C., Sedavnykh E.A.
THE COURSE OF PREGNANCY, LABOUR AND DELIVERY IN CASES OF INCOMPETENT
UTERINE SCAR AND ITS PECULIARITIES (A CLINICAL CASE) 105
- ANNIVERSARY 110
- OBITUARY 111

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ 25-ОН ВИТАМИНА D В РАЗВИТИИ ОСТЕОПОРОЗА У ПАЦИЕНТОК С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Папичев Е.В., Зборовская И.А.

ФБГНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия (400138, г. Волгоград, ул. Землячки, 76), e-mail: doctor_2001@mail.ru

Цель исследования: изучить диагностическую ценность определения уровня 25-ОН витамина D в сыворотке крови и его связь с наличием остеопороза (ОП) у больных ревматоидным артритом (РА). Под наблюдением находилось 88 больных женского пола с достоверным диагнозом РА, диагноз устанавливался на основании критериев EULAR/ACR 2010 г. Оценка активности патологического процесса определялась по расчету индекса DAS28 с использованием визуального онлайн-калькулятора. У всех больных определяли уровень 25-ОН витамина D в сыворотке крови методом ИФА. Плотность костной ткани определялась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Уровень 25-ОН витамина D в сыворотке крови у пациенток с ОП составил $41,47 \pm 13,7$ нг/мл, что достоверно ниже, чем у пациенток без ОП ($52,9 \pm 17,77$ нг/мл, $F=7,58$, $p=0,007$). Таким образом, при РА, осложненном ОП, у пациенток наблюдается понижение уровня 25-ОН витамина D в сыворотке крови. Полученное нами значение площади под ROC-кривой (0,696) характеризует хорошее качество лабораторного теста 25-ОН витамина D для диагностики ОП при РА. Оптимальное значение отсечной точки 25-ОН витамина D равно 58,741 нг/мл, при данном значении отсечной точки специфичность метода равна 37,88%, а чувствительность – 95,45%.

Ключевые слова: остеопороз, остеопения, ревматоидный артрит, 25-ОН витамин D.

DIAGNOSTIC VALUE OF DETERMINING 25-OH VITAMIN D IN OSTEOPOROSIS DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Akhverdyan Yu.R., Zavadovsky B.V., Polyakova Yu.V., Sivordova L.E., Papichev E.V., Zborovskaya I.A.

Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russia (400138, Volgograd, Zemlyachky St., 76), e-mail: doctor_2001@mail.ru

The objective of the research is to study the diagnostic value of determining 25-OH vitamin D level in blood serum and its relationship with osteoporosis (OP) in patients with rheumatoid arthritis (RA). The study included 88 female patients with a documented diagnosis of RA; the diagnosis was determined on the basis of 2010 EULAR/ACR Classification Criteria. The disease activity was assessed by calculating the DAS28 using an online DAS calculator. In all the patients the level of 25-OH vitamin D in the blood serum was determined by the ELISA method. Bone mineral density was measured using dual-energy X-ray absorptiometry. 25-OH vitamin D serum level in OP patients was 41.47 ± 13.7 ng/ml, which was significantly lower than in the patients without OP (52.9 ± 17.77 ng/ml, $F=7.58$, $p=0.007$). Thus, the patients with RA complicated by OP have a decreased level of 25-OH vitamin D in the blood serum. The obtained value of the area under the ROC curve (0.696) proves a good quality of 25-OH vitamin D laboratory test for OP diagnosis in RA patients. The optimal value of 25-OH cut-off point of vitamin D is 58.741 ng/ml. With this value the method specificity is 37.88% and the sensitivity is 95.45%.

Keywords: osteoporosis, osteopenia, rheumatoid arthritis, 25-OH vitamin D.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) является одним из самых распространенных аутоиммунных ревматических заболеваний, характеризуется хроническим эрозивным артритом с поражением синовиальной оболочки суставов и системным воспалительным поражением висцеральных органов. Развитие остеопороза (ОП) и суставной деструкции при ревматоидном воспалении имеет общие патогенетические механизмы [1] и связано с активацией системы иммунитета, гиперпродукцией провоспалительных и недостаточным синтезом «противовоспалительных» цитокинов, дисбалансом в системе RANKL/RANK/OPG, приво-

дящим к активации остеокластогенеза и повышению костной резорбции [2–4]. Генерализованный ОП при РА можно рассматривать как показатель тяжести системного воспалительного процесса, лежащего в основе заболевания [5].

Витамин D является стероидным гормоном, который оказывает прямое влияние на метаболизм костей, мышц и хрящей. Он способствует усвоению кальция и фосфора из кишечника и почек человека благодаря действию паратиреоидного гормона и кальцитонина [6–8]. Высокие уровни сывороточного витамина D стимулируют формирование кости за счет непосредственного воздействия на остеобла-

сты. Следовательно, дефицит витамина D считается предиктором нарушений метаболизма костей. Доказано, что снижение уровня витамина D может приводить к нарушению метаболизма кальция, процессов кальцификации матрикса, влияет на минеральную плотность костей и обмен хряща, дефицит витамина D способствует развитию ОП, остеопороза, рахита, нейродегенеративных заболеваний и хронических болей в пояснице [9, 10]. Хорошо известно, что витамин D является основным модулятором абсорбции кальция и фосфора в кишечнике, следовательно, дефицит витамина D приводит к дефициту кальция в сыворотке, что приводит к множеству патологий скелета, включая переломы. Таким образом, при ОП дефицит витамина D вызывает усиление процесса костной резорбции за счет нарушения формирования кости и отрицательного кальциевого баланса. Также происходит торможение активации Т-лимфоцитов и пролиферации клеток [11].

Цель исследования: изучить диагностическую ценность определения уровня 25-ОН витамина D в сыворотке крови и его связь с наличием остеопороза у больных ревматоидным артритом.

Материал и методы

В течение 3-х лет под нашим наблюдением находилось 88 больных РА женского пола в возрасте от 21 до 81 года. При постановке диагноза РА мы руководствовались клинической классификацией EULAR/ACR 2010 г. (European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology). В зависимости от возраста пациентки распределились следующим образом: от 21 до 30 лет – 4 (4,55%), от 31 до 40 лет – 8 (9,09%), от 41 до 50 лет – 19 (21,59%), от 51 до 60 лет – 32 (36,36%), от 61 до 70 лет – 17 (19,32%), от 71 до 80 лет – 7 (7,95%), 81 год – 1 (1,14%).

Оценка активности патологического процесса определялась по расчету индекса DAS28 с использованием визуального онлайн-калькулятора. С активностью 0 ($DAS28 < 2,6$) было 19 человек (21,59%), с низкой степенью активности I ($2,6 < DAS28 < 3,2$) – 10 человек (11,36%), со средней степенью активности II ($DAS28 \geq 3,2 - 5,1$) – 52 пациентки (59,09%), с высокой степенью активности III ($DAS28 > 5,1$) было 7 пациенток (7,96%).

У всех больных определяли уровень 25-ОН витамина D в сыворотке крови методом ИФА с использованием коммерческих наборов 25(OH) Vit D ELISA. Плотность костной ткани определялась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DualEnergy X-ray Absorptiometry, DXA) пациентов. Так как риск перелома прямо связан с абсолютными значениями МПКТ позвоночника и шейки бедра, для наиболее полного представления о состоянии кортикальной и трабекулярной кости проводилось одновременное исследование двух отделов скелета – поясничных позвонков (L1-L4, L2-L4) и области шейки бедра (Neck). Диагноз ОП ставился в соответствии с рекомендациями ВОЗ по Т-критерию в шейке бедра и в поясничных позвонках (L1-L4, L2-L4) [12].

Статистическая обработка данных проводилась параметрическими и непараметрическими методами с использованием программных пакетов «STATISTICA 10.0 для Windows». Оценка нормальности распределения проводили по критерию Колмогорова – Смирнова, определяли среднее (M) и стандартное отклонение (σ), а также высчитали показатели $M \pm \sigma$ для маркеров

костного ремоделирования. Достоверность различий между группами сравнивались методами вариационной статистики (ANOVA). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В зависимости от наличия диагноза ОП (по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии) выборка из 88 пациенток, страдающих РА, была разделена на следующие группы:

1-я группа – пациентки с РА, имеющие ОП (n=22),
2-я группа – пациентки с РА, не имеющие ОП (n=66).

Уровень 25-ОН витамина D в сыворотке крови у пациенток с ОП (1-я группа) составил $41,47 \pm 13,7$ нг/мл, что достоверно ниже, чем у пациенток без ОП ($52,9 \pm 17,77$ нг/мл, $F=7,58$, $p=0,007$).

Далее нами была проведена оценка ценности лабораторного определения уровня 25-ОН витамина D с целью диагностики развития ОП. Для анализа диагностической точности лабораторных тестов используется характеристическая ROC-кривая (рис. 1).

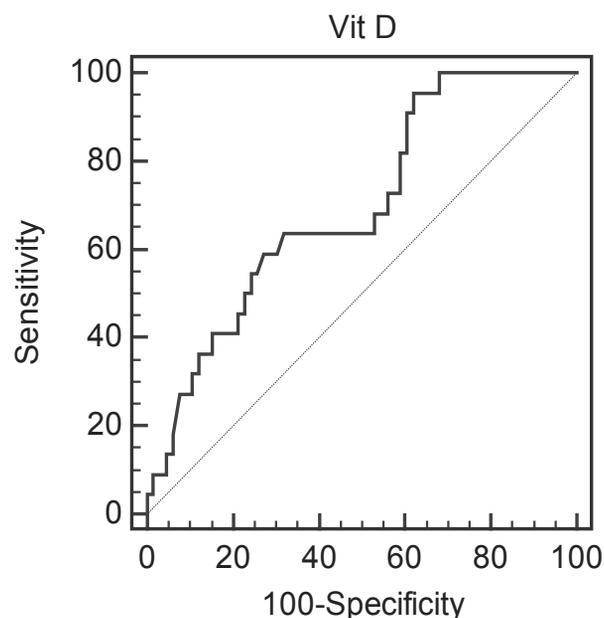


Рис. 1. ROC-кривая, характеризующая диагностическую ценность определения 25-ОН витамина D в развитии ОП при РА.

Данные о площади под кривыми, точка принятия диагностического решения (отсечных точках) представлены в таблицах ниже (табл. 1, 2).

Таблица 1

Основные описательные характеристики ROC-кривой

Площадь под кривой ROC (AUC)	0,696
Стандартная ошибка ^a	0,0624
95% Доверительный интервал ^b	0,589 to 0,790
Z статистика	3,146
Уровень значимости P (Площадь = 0,5)	0,0017

^aDeLong et al., 1988

^bБиномиальная точность

Критериальные значения и координаты кривой ROC

Критерий	Чувствительность	95% CI	Специфичность	95% CI	+LR	-LR
< 15,457	0,00	0,0 - 15,4	100,00	94,6 - 100,0		1,00
<=15,457	4,55	0,1 - 22,8	100,00	94,6 - 100,0		0,95
<=19,962	4,55	0,1 - 22,8	98,48	91,8 - 100,0	3,00	0,97
<=24,626	9,09	1,1 - 29,2	98,48	91,8 - 100,0	6,00	0,92
<=25,196	9,09	1,1 - 29,2	95,45	87,3 - 99,1	2,00	0,95
<=27,075	13,64	2,9 - 34,9	95,45	87,3 - 99,1	3,00	0,90
<=28,25	13,64	2,9 - 34,9	93,94	85,2 - 98,3	2,25	0,92
<=28,451	18,18	5,2 - 40,3	93,94	85,2 - 98,3	3,00	0,87
<=30,23	27,27	10,7 - 50,2	92,42	83,2 - 97,5	3,60	0,79
<=30,397	27,27	10,7 - 50,2	89,39	79,4 - 95,6	2,57	0,81
<=30,532	31,82	13,9 - 54,9	89,39	79,4 - 95,6	3,00	0,76
<=30,599	31,82	13,9 - 54,9	87,88	77,5 - 94,6	2,62	0,78
<=31,185	36,36	17,2 - 59,3	87,88	77,5 - 94,6	3,00	0,72
<=34,558	36,36	17,2 - 59,3	84,85	73,9 - 92,5	2,40	0,75
<=34,847	40,91	20,7 - 63,6	84,85	73,9 - 92,5	2,70	0,70
<=36,484	40,91	20,7 - 63,6	78,79	67,0 - 87,9	1,93	0,75
<=37,352	45,45	24,4 - 67,8	78,79	67,0 - 87,9	2,14	0,69
<=37,448	45,45	24,4 - 67,8	77,27	65,3 - 86,7	2,00	0,71
<=39,182	50,00	28,2 - 71,8	77,27	65,3 - 86,7	2,20	0,65
<=39,279	50,00	28,2 - 71,8	75,76	63,6 - 85,5	2,06	0,66
<=39,375	54,55	32,2 - 75,6	75,76	63,6 - 85,5	2,25	0,60
<=40,338	54,55	32,2 - 75,6	74,24	62,0 - 84,2	2,12	0,61
<=40,724	59,09	36,4 - 79,3	72,73	60,4 - 83,0	2,17	0,56
<=42,458	59,09	36,4 - 79,3	69,70	57,1 - 80,4	1,95	0,59
<=43,903	63,64	40,7 - 82,8	68,18	55,6 - 79,1	2,00	0,53
<=54,02	63,64	40,7 - 82,8	46,97	34,6 - 59,7	1,20	0,77
<=54,501	68,18	45,1 - 86,1	46,97	34,6 - 59,7	1,29	0,68
<=55,368	68,18	45,1 - 86,1	43,94	31,7 - 56,7	1,22	0,72
<=56,236	72,73	49,8 - 89,3	43,94	31,7 - 56,7	1,30	0,62
<=56,621	72,73	49,8 - 89,3	40,91	29,0 - 53,7	1,23	0,67
<=57,199	81,82	59,7 - 94,8	40,91	29,0 - 53,7	1,38	0,44
<=57,295	81,82	59,7 - 94,8	39,39	27,6 - 52,2	1,35	0,46
<=58,163	90,91	70,8 - 98,9	39,39	27,6 - 52,2	1,50	0,23
<=58,452	90,91	70,8 - 98,9	37,88	26,2 - 50,7	1,46	0,24
<=58,74 *	95,45	77,2 - 99,9	37,88	26,2 - 50,7	1,54	0,12
<=59,608	95,45	77,2 - 99,9	31,82	20,9 - 44,4	1,40	0,14
<=59,897	100,00	84,6-100,0	31,82	20,9 - 44,4	1,47	0,00
<=112,14	100,00	84,6-100,0	0,00	0,0 - 5,4	1,00	

Из таблицы 1 видно, что значение площади под ROC-кривой (0,696) характеризует хорошее качество лабораторного теста 25-ОН витамина D для диагностики ОП при РА. Оптимальное значение отсечной точки 25-ОН витамина D равно 58,741 нг/мл. Исходя из данных в таблице 2 видно, что при данном значении отсечной точки специфичность метода равна 37,88%, а чувствительность – 95,45%.

Обсуждение

На сегодняшний день доказана важная роль витамина D как в патогенезе развития, так и в терапии ОП. Дублинская декларация (2005 г.) в разделе о роли витамина D в лечении ОП утверждает, что гиповитаминоз D широко распространен у мужчин и женщин, независимо от географического региона и сезона. Терапия пациентов с ОП, особенно после падений, должна обязательно включать в себя в том числе кор-

рекцию уровня витамина D. Однако, учитывая возможное токсическое действие препарата, более оптимально при назначении учитывать исходный уровень витамина D в сыворотке крови пациента.

Существует ряд работ, указывающих на положительное действие витамина D, выражающееся в уменьшение количества падений при назначении пациентам с РА, имеющим низкий уровень витамина D в сыворотке крови. Эффект объясняют увеличением мышечной силы и некоторым снижением воспалительного процесса в суставах.

На сегодняшний день нет единого мнения о том, всегда ли способствует уменьшению падения костной массы назначение препаратов витамина D у пациентов с ОП на фоне РА, однако считается общепризнанным, что коррекция его дефицита необходима всем таким пациентам.

В нашем исследовании было показано, что у па-

циенток с РА, осложненном ОП, наблюдается понижение уровня 25-ОН витамина D в сыворотке крови, что также подтверждает постулат о необходимости терапевтической коррекции уровня витамина D у таких пациенток.

Таким образом, необходимость использования витамина D в лечении ОП, в том числе у пациенток с РА, на сегодняшний день полностью доказана. Однако использование уровня витамина D как диагностического маркера для прогнозирования развития ОП у пациенток с РА на сегодняшний день изучено недостаточно. Для оценки возможной взаимосвязи концентрации витамина D в сыворотке крови пациенток с РА с наличием ОП мы использовали в качестве классического метода построение характеристической ROC-кривой. Согласно полученным нами результатам, лабораторное определение маркеров сывороточного уровня 25-ОН витамина D является одним из перспективных методов оценки риска развития ОП у пациенток с РА.

Заключение

При исследовании диагностической ценности 25-ОН витамина D методом построения ROC-кривых было выявлено, что определение данного маркера в диагностике ОП при РА обладает хорошим качеством (площадь под кривой 0,696). При анализе ROC-кривых определена точка принятия диагностического решения для 25-ОН витамина D (58,741 нг/мл). Данному значению соответствует чувствительность 95,45% и специфичность 37,88%.

Таким образом, определение концентрации данного лабораторного маркера в сыворотке крови позволяет своевременно принимать меры по профилактике развития осложнений, укреплению костей и назначению качественного лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Brash S., Redlich K., Pietchmann P. Pathogenesis of osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Acta Med. Austriaca*. 2003;30(1):1–5.

2. Delgado-Calle J., Sañudo C., Fernández A.F., et al. Role of DNA methylation in the regulation of the RANKL-OPG system in human bone. *Epigenetics*. 2012;7:83–91.

3. Ревматология. Клинические рекомендации / Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 738 с. [Nasonov E.L., editor Rheumatology. Clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 738 p. (In Russ.)]

4. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:131–139.

5. Дыдыкина И.С., Кожевникова П.О. Изучение локальной и генерализованной потери костной ткани у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2019. Т. 57. № 3. С. 328–332. [Dydykina I.S., Kozhevnikova P.O. The study of local and generalized bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(3):328–332 (In Russ.)]

6. Bhanushali A.A., Lajpal N., Kulkarni S.S., Chavan S.S., Bagadi S.S., Das B.R. Frequency of Fok I and TaqI polymorphism of vitamin D receptor gene in Indian population and its association with 25-hydroxyvitamin D levels. *Indian J Hum Genet*. 2009;15(3):108 10.4103/0971-6866.

7. Colombini A., Cauci S., Lombardi G., Lanteri P., Croiset S., Brayda-Bruno M., et al. Relationship between vitamin D receptor gene (VDR) polymorphisms, vitamin D status, osteoarthritis and intervertebral disc degeneration. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;138:24–40.

8. Holick M.F. Vitamin D: a d-lightful solution for health. *J Investig Med*. 2011;59(6):872–80.

9. Phabphal K., Geater A., Leelawattana R., Sathirapunya P., Sattawatcharawanich S., Limapichat K. Prevalence and risk factors of low bone mineral density and 25-hydroxyvitamin D status in young healthy epileptic adult patients in a tropical Asian country taking antiepileptic drug. *J Bone*. 2009;45(2):232–237.

10. Sahu M., Bhatia V., Aggarwal A., Rawat V., Saxena P., Pandey A., et al. Vitamin D deficiency in rural girls and pregnant women despite abundant sunshine in Northern India. *Clin Endocrinol*. 2009;70(5):680–684.

11. Li Y., Zhu J., Gao C., Peng B. Vitamin D receptor (VDR) genetic polymorphisms associated with intervertebral disc degeneration. *J Genet Genome*. 2015;42(4):135–140.

12. Годзенко А.В., Петряйкин А.В., Ким С.Ю., Морозов С.П., Сергунова К.А., Иванникова Н.В. и др. Остеоденситометрия. Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып. 1. М., 2017. 26 с. [Godzenko A.V., Petryajkin A.V., Kim S.Yu., Morozov S.P., Sergunova K.A., Ivannikova N.V. Osteodensitometry. Seriya «Luchshie praktiki luchevoi i instrumental'noi diagnostiki». Issue 1. Moscow, 2017. 26 p. (In Russ.)]

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Суслова Е.В., Хлебникова Н.В., Сутина И.Г., Иллек Я.Ю.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: yanillek@gmail.com

В работе приведены результаты, полученные при исследовании особенностей распределения антигенов HLA-комплекса при atopическом дерматите у детей разного возраста.

Под наблюдением находилось 78 пациентов с младенческой формой atopического дерматита, 34 пациента – с детской формой заболевания и 22 пациента с подростковой формой atopического дерматита, у которых изучали особенности распределения антигенов HLA-комплекса I и II классов.

Установлено, что в качестве иммуногенетического маркера младенческой формы atopического дерматита может служить повышенная выявляемость в тканях HLA-антигенов A1, B17, B18 и DRB1*04, иммуногенетического маркера детской формы atopического дерматита – HLA-антигенов B15, DRB1*13 и DQB1*0602-8, иммуногенетического маркера подростковой формы заболевания – HLA-антигенов B15, B16, B17, DRB1*13 и DQB1*0602-8. Идентификацию антигенов главного комплекса гистосовместимости рекомендуется использовать для выявления детей, предрасположенных к atopическому дерматиту.

Ключевые слова: дети, atopический дерматит, антигены главного комплекса гистосовместимости, иммуногенетические маркеры.

IMMUNOGENETIC PARAMETERS IN CHILDREN OF DIFFERENT AGES WITH ATOPIC DERMATITIS

Suslova E.V., Khlebnikova N.V., Suetina I.G., Illek Ya. Yu.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail:yanillek@gmail.com

The article presents the results obtained in the study of the distribution of HLA-complex antigens in children of different ages with atopic dermatitis (AD).

78 patients with infantile-onset AD, 34 patients with childhood AD, and 22 patients with adolescent variant of the disease took part in the research. The distribution of class I and class II HLA-complex antigens in these patients was studied.

It has been found out that the increased frequency of HLA antigens A1, B17, B18 and DRB1*04 in tissues can serve as an immunogenetic marker of infantile-onset AD. The increased frequency of HLA-antigens B15, DRB1*13 and DQB1*0602-8 in tissues can serve an immunogenetic marker of childhood AD. The increased frequency of HLA antigens B15, B16, B17, DRB1*13 and DQB1*0602-8 is the immunogenetic marker of the adolescent form of the disease. Identification of the major histocompatibility complex antigens is recommended for AD early diagnosis.

Keywords: children, atopic dermatitis, antigens of the main histocompatibility complex, immunogenetic markers.

Введение

У детей разного возраста выявляются особенности клинических проявлений atopического дерматита и изменений иммунологических показателей, что может быть связано с неоднозначным характером иммунного ответа организма в разные возрастные периоды. Принимая во внимание непосредственное участие аллелей HLA-комплекса в реализации различных этапов иммунного ответа организма, представляло интерес провести изучение распределения антигенов главного комплекса гистосовместимости у детей с разными возрастными формами atopического дерматита [1, 2].

Цель исследования: определить иммуногенетические маркеры младенческой, детской и подростковой форм atopического дерматита.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 78 детей с младенческой формой atopического дерматита (возраст пациентов от 8 месяцев до 2 лет), 34 ребенка с детской формой atopического дерматита (возраст па-

циентов от 5 до 10 лет) и 22 ребенка с подростковой формой заболевания (возраст пациентов от 12 до 15 лет), у которых исследовали распределение HLA-антигенов I и II классов.

Серологическое типирование лимфоцитов по антигенам HLA I класса выполнялось у больных atopическим дерматитом (АтД) в стандартном микролимфоцитотоксическом тесте [3] с помощью гистотипирующих панелей HLA-A и HLA-B (ЗАО «Гисанс», г. Санкт-Петербург), которые позволяют идентифицировать 19 HLA-антигенов локуса A и 35 HLA-антигенов локуса B. Лимфоциты для постановки микролимфоцитотоксической пробы выделяли из гепаринизированной крови методом градиентного центрифугирования с применением раствора фиколл-верографина. Пробу выполняли в микропланшетах Терасаки.

Молекулярное типирование HLA-генов DRB1 и DQB1 (антигены HLA II класса) у наблюдаемых больных atopическим дерматитом выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с набором сиквенс-специфических праймеров [4, 5], который включает в

себя серию различных участков HLA-генов II класса и называется PCR-mSSR (polymerase-chain reaction sequence primer mixed). Набор реагентов позволяет выявлять 14 аллелей гена DRB1 (DRB1*01, 04, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18) и 12 аллелей и групп аллелей гена DQB1 (DQB1*0201, 0301, 0302m, 0303, 0304, 0305, 0401-2, 0503, 0601, 0602-8). ДНК выделяли из мононуклеаров крови больных atopическим дерматитом путем трехкратной обработки лизирующим буфером и центрифугированием. Выделенную ДНК амплифицировали в полимеразной цепной реакции.

Расчет иммуногенетических параметров у больных atopическим дерматитом осуществляли с помощью формул, принятых в популяционной статистике. Частоту встречаемости HLA-антигенов определяли как процентное отношение индивидов, несущих антиген, к общему числу обследованных в группе [6], и сопоставляли с характером распределения HLA-антигенов в здоровой популяции детей, проживающих в Кировской области РФ.

Для установления существенности различий в характере распределения HLA-антигенов в сравниваемых группах детей определяли критерий согласия (χ^2) с поправкой на непрерывность вариаций по формуле: $\chi^2 = [(ad - bc) - 0,5]^2 / (a + b) \times (c + d) \times (a + c) \times (b + d)$, где a – количество пациентов, имеющих данный антиген, аллель или сочетание, b – количество пациентов, у которых данный антиген, аллель или сочетание отсутствует, c – количество здоровых детей, имеющих данный антиген, аллель или сочетание, d – количество здоровых детей, у которых отсутствует данный антиген, аллель или сочетание. С помощью специальных математических формул χ^2 переводили в коэффициент достоверности различий Стьюдента (p).

Степень ассоциации того или иного иммуногенетического параметра с особенностями иммунологической реактивности у больных atopическим дерматитом оценивали по критерию относительного риска (RR) по формуле: $RR = f_n \times (1 - f_k) / f_k \times (1 - f_n)$, где f_n – частота встречаемости антигена в исследуемой группе (в десятичных дробях), f_k – частота встречаемости того же антигена в контрольной группе (в десятичных дробях). Показатель относительного риска RR обнаруживает, насколько чаще данное заболевание или ответная реакция организма развивается у лиц, имеющих определенный HLA-антиген, по сравнению с теми, у которых его нет. При нулевом значении одного из составляющих величину RR рассчитывали по формуле Haldane J. [7]. Принято считать, что при RR, равном 2,0 и больше, существует положительная ассоциация признака с заболеванием (предрасположенность к развитию болезни), тогда как значения RR меньше 1,0 указывают на резистентность индивида к данной патологии.

Этиологическую фракцию (EF), характеризующую силу положительной HLA-ассоциации [8], рассчитывали при значении величины критерия относительного риска RR больше 2,0 по формуле: $EF =$

$$\frac{RR - 1}{RR} \times F, \text{ где } F - \text{ частота встречаемости HLA-антигена,}$$

выраженная в десятичных дробях. Превентивную фракцию (PF), характеризующую силу отрицательной HLA-ассоциации [8], рассчитывали при значении величины критерия относительного риска RR

$$\text{меньше 1,0 по формуле: } PF = \frac{(1 - RR) \times F}{RR \times (1 - F) + F}, \text{ где } F$$

– частота встречаемости HLA-антигена, выраженная в десятичных дробях. При одинаковых значениях критерия относительного риска RR значение EF будет больше в том случае, когда связанный с развитием болезни HLA-маркер имеет большое распространение. В случае, если критерий относительного риска RR меньше 1,0 (при уменьшенном риске развития заболевания), вместо EF (этиологическая фракция) используют PF (превентивная фракция). Данный показатель характеризует превентивные свойства определенного HLA-маркера на популяционном уровне, а также зависит как от показателя RR, так и от частоты встречаемости данного HLA-маркера в исследуемой группе.

Математическую обработку результатов HLA-типирования у больных atopическим дерматитом выполняли на персональном компьютере с использованием специальной программы, составленной сотрудниками лаборатории иммуногенетики ФГУ «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» Росмедтехнологий на основании указанных выше математических формул. Контрольную группу в этих исследованиях составили 153 практически здоровых ребенка, проживающих в Кировской области РФ.

Результаты и их обсуждение

Результаты, полученные при исследовании распределения антигенов HLA-комплекса I и II классов у общей группы больных atopическим дерматитом и у пациентов с младенческой, детской и подростковой формами заболевания представлены в таблице.

Исследования показали (таблица), что у общей группы больных atopическим дерматитом констатировалось значительное повышение частоты встречаемости антигенов HLA-комплекса I класса A1 (32,0% против 17,7%; $\chi^2 = 7,1$, $p < 0,01$, $RR = 2,2$, $EF = 0,18$) и B17 (14,1% против 5,9% в контроле; $\chi^2 = 5,9$, $p < 0,05$, $RR = 2,6$, $EF = 0,09$), а также значительное повышение частоты встречаемости антигенов HLA-комплекса II класса DRB1*04 (41,5% против 20,4% в контроле; $\chi^2 = 6,8$, $p < 0,01$, $RR = 2,8$, $EF = 0,27$), DRB1*13 (34% против 13,6% в контроле; $\chi^2 = 7,7$, $p < 0,01$, $RR = 2,3$, $PF = 0,45$) и DQB1*0602-8 (60,4% против 37,9% в контроле; $\chi^2 = 6,3$, $p < 0,02$, $RR = 2,5$, $EF = 0,36$). Представительство указанных выше антигенов HLA-комплекса I и II классов ассоциировалось с повышением относительного риска развития atopического дерматита у детей в 2,2–2,8 раза ($RR = 2,2$ – $2,8$). В то же время представительство HLA-антигена II класса DRB1*07 ассоциировалось с определенной резистентностью к развитию atopического дерматита у детей (9,4% против 30,1% в контроле; $\chi^2 = 7,3$, $p < 0,01$, $RR = 0,2$, $PF = 0,23$).

У пациентов с разными возрастными формами atopического дерматита регистрировалась ассоциативная связь заболевания с разными антигенами главного комплекса гистосовместимости (таблица).

У пациентов с младенческой формой atopического дерматита (таблица) отмечалась высокая частота встречаемости антигенов HLA-комплекса I класса A1 (35,1% против 17,7% в контроле; $\chi^2 = 7,6$, $p < 0,01$, $RR = 2,5$, $EF = 0,21$), B17 (17,6% против 5,9% в контроле; $\chi^2 = 6,5$, $p < 0,02$, $RR = 4,0$, $EF = 0,13$), B18 (16,2% против 6,5% в контроле; $\chi^2 = 4,3$, $p < 0,05$, $RR = 4,3$, $EF = 0,11$) и антигена HLA-комплекса II класса DRB1*04 (39,5% против 20,4% в контроле; $\chi^2 = 4,8$,

$p < 0,05$, $RR = 2,5$, $EF = 0,21$). Представительство в тканях указанных антигенов HLA-комплекса ассоциировалось с повышением относительного риска развития младенческой формы атопического дерматита в 2,5–4,3 раза ($RR = 2,5–4,3$).

У пациентов с детской формой атопического дерматита (таблица) констатировалась высокая частота встречаемости антигена HLA-комплекса I класса B15 (28,1% против 7,8% в контроле; $\chi^2 = 8,9$, $p < 0,01$, $RR = 4,6$, $EF = 0,22$), а также антигенов HLA-комплекса II класса DRB1*13 (33,0% против 13,6% в контроле; $\chi^2 = 4,9$, $p < 0,05$, $RR = 3,1$, $EF = 0,22$) и DQB1*0602-8 (70,0% против 37,9% в контроле; $\chi^2 = 8,4$, $p < 0,01$, $RR = 3,8$, $EF = 0,50$), представительство которых в тканях ассоциировалось с повышением относительного риска развития заболевания в 3,1–4,6 раза ($RR = 3,1–4,6$). В то же время представительство антигенов II класса DRB1*07 (10,0% против 30,1% в контроле; $\chi^2 = 6,0$, $p < 0,02$, $RR = 0,3$, $PF = 0,22$), DRB1*11 (10,0% против 25,2% в контроле; $\chi^2 = 4,1$, $p < 0,05$, $RR = 0,3$, $PF = 0,17$) и DQB1*0303 (6,7% против 23,2% в контроле; $\chi^2 = 5,2$, $p < 0,05$, $RR = 0,2$, $PF = 0,18$) ассоциировалось с определенной резистентностью к развитию указанной формы заболевания ($RR = 0,–0,3$).

У пациентов с подростковой формой атопического дерматита (таблица) отмечалась высокая частота встречаемости антигенов HLA-комплекса I класса B15 (25,0% против 7,8% в контроле; $\chi^2 = 7,8$, $p < 0,01$, $RR = 3,9$, $EF = 0,19$), B16 (35,0% против 13,7% в контроле; $\chi^2 = 4,4$, $p < 0,05$, $RR = 5,3$, $EF = 0,15$), B17 (25,0% против 5,9% в контроле; $\chi^2 = 6,3$, $p < 0,02$, $RR = 5,3$, $EF = 0,20$) и антигенов HLA-комплекса II класса DRB1*13 (33,0% против 13,6% в контроле; $\chi^2 = 4,3$, $p < 0,05$, $RR = 3,1$, $EF = 0,22$), DRB1*0602-8 (70,0% против 37,9% в контроле; $\chi^2 = 8,4$, $p < 0,01$, $RR = 3,8$, $EF = 0,50$), представительство которых ассоциировалось с повышением относительного риска развития этой возрастной формы заболевания в 3,1–5,3 раза ($RR = 3,1–5,3$). Вместе с тем, представительство антигена HLA-комплекса I класса B12 (0 против 20,3% в контроле; $\chi^2 = 6,4$, $p < 0,02$, $RR = 0,1$) и антигенов HLA-комплекса II класса DRB1*11 (10,0% против 25,2% в контроле; $\chi^2 = 4,1$, $p < 0,05$, $RR = 0,3$, $PF = 0,17$) и DQB1*0303 (6,7% против 23,3% в контроле; $\chi^2 = 5,2$, $p < 0,05$, $RR = 0,2$, $PF = 0,18$) ассоциировалось с определенной резистентностью к развитию подростковой формы атопического дерматита ($RR = 0,1–0,3$).

Таблица

Частота выявления антигенов HLA-комплекса у детей с атопическим дерматитом

Антигены HLA-комплекса	Частота выявления, %		χ^2	p	RR	EF	PF
	здоровые дети, n=153	больные АтД					
Общая группа больных АтД, n = 134							
A1	17,7	32,0	7,1	<0,01	2,2	0,18	–
B17	5,9	14,1	5,9	<0,05	2,6	0,09	–
DRB1*04	20,4	41,5	6,8	<0,01	2,8	0,27	–
DRB1*13	13,6	34,0	7,7	<0,01	2,3	–	0,45
DQB1*0602-8	37,9	60,4	6,3	<0,02	2,5	0,26	–
DQB1**07	30,1	9,4	7,3	<0,02	0,2	–	0,23
Пациенты с младенческой формой АтД, n = 78							
A1	17,8	35,2	7,7	<0,01	2,5	0,21	–
B17	5,8	17,5	6,4	<0,02	4,0	0,13	–
B18	6,6	16,3	4,4	<0,05	4,3	0,11	–
DRB1*04	20,3	39,4	4,7	<0,05	2,5	0,21	–
Пациенты с детской формой АтД, n = 34							
B15	7,8	28,1	8,9	<0,01	4,6	0,22	–
DRB1*13	13,6	32,0	4,9	<0,05	3,1	0,22	–
DQB1*0602-8	37,9	70,0	8,4	<0,01	3,8	0,50	–
DRB1*07	30,1	10,0	6,0	<0,02	0,3	–	0,22
DRB1*11	25,2	10,0	4,1	<0,05	0,3	–	0,17
DQB1*0303	23,3	6,7	5,2	<0,05	0,2	–	0,18
Пациенты с подростковой формой АтД, n = 22							
B15	7,8	25,0	7,8	<0,01	3,9	0,10	–
B16	13,7	35,0	4,4	<0,05	3,4	0,25	–
B17	5,9	25,0	6,3	<0,02	5,3	0,20	–
DRB1*13	13,6	33,0	4,3	<0,05	3,1	0,22	–
DQB1*0602-8	37,9	70,0	8,4	<0,01	3,8	0,50	–
B12	20,3	0,0	6,4	<0,02	0,1	–	–
DRB1*11	25,2	10,0	4,1	<0,05	0,3	–	0,17
DQB1*0303	23,3	6,7	5,2	<0,05	0,2	–	0,18

Заключение

Результаты исследований свидетельствуют о том, что для выявления детей, предрасположенных к развитию атопического дерматита, может быть использована идентификация антигенов главного

комплекса гистосовместимости. У детей с атопическим дерматитом отмечается высокая частота встречаемости в тканях HLA-антигенов I класса A1, B17 и HLA-антигенов II класса DRB1*04, DRB1*13. При этом в качестве иммуногенетического марке-

ра младенческой формы атопического дерматита может служить высокая частота встречаемости в тканях HLA-антигенов A1, B17, B18 и DRB1*04, иммуногенетического маркера детской формы заболевания – высокая частота встречаемости в тканях HLA-антигенов B15, DRB1*13 и DQB1*0602-8, иммуногенетического маркера подростковой формы заболевания – высокая частота встречаемости в тканях HLA-антигенов B15, B16, B17, DRB1*13 и DQB1*0602-8.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература / References

1. Иллёк Я.Ю., Зайцева Г.А., Галанина А.В. Ассоциации HLA-антигенов при тяжелом течении атопического дерматита у детей раннего возраста // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2008. Т. 87. № 4. С. 18–20. [Illek Ya.Yu., Zaitseva G.A., Galanina A.V. Associations of HLA antigens in severe atopic dermatitis in young children. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2008;87(4):18–20. (In Russ.)]
2. Иллёк Я.Ю., Зайцева Г.А., Галанина А.В., Муратова Н.Г. HLA-ассоциации при тяжелом течении атопического дерматита и атопической бронхиальной астмы у детей // Фундаментальные исследования. 2009. № 5. С. 19–21. [Illek Ya.Yu., Zaitseva G.A., Galanina A.V., Muratova N.G. HLA-associations in severe atopic dermatitis and atopic bronchial asthma in children. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2009;5:19–21. (In Russ.)]
3. Terasaki P., Park M., Bemoco P. Ower wiem of the 1980 International Histocompatibility Workshop. In *Histocompani Fersting*. Los Angeles. 1980. p.1.
4. Алексеев Л.П., Болдырева М.Н., Трофимова Д.Ю. Первый отечественный опыт селекции донора аллогенной почки на основе HLA-DRB1-генотипирования // Иммунология. 1997. № 5. С. 21–23. [Aleksseev L.P., Boldyreva M.N., Trofimova D.Yu. First domestic experience of selection of an allogeneic kidney donor based on HLA-DRB1 genotyping. *Immunologia*. 1997;5:21–23. (In Russ.)]
5. Поиск неродственного донора для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Пособие для врачей. Москва, 2000. 84 с. [Poisk nerodstvennogo donora dlya transplantatsii gemopoeticheskikh stvolovykh kletok. Manual. Moscow, 2000. 84 p. (In Russ.)]
6. Зарецкая Ю.М. Клиническая иммуногенетика. Санкт-Петербург, 1994. 236 с. [Zaretskaya Yu.M. *Klinicheskaya immunogenetika*. St-Petersburg, 1994. 236 p. (In Russ.)]
7. Певницкий Л.А. Статистическая оценка ассоциаций HLA-антигенов с заболеваниями // Вестник академии медицинских наук СССР. 1988. № 7. С. 48–55. [Pevnitskii L.A. Statistical evaluation of HLA-antigen associations with diseases. *Vestnik akademii meditsinskikh nauk SSSR*. 1988;7:48–55. (In Russ.)]
8. Sveigaard A., Ryder L.P. HLA and disease assotions: ditecting the strongest associations. *Tussue Antigens*. 1994;43:18–27.

УДК 616.12-008.331.1

DOI 10.24411/2220-7880-2020-10122

ПОДРОСТОК С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ – КАКОЙ ОН?

¹Краева Н.В., ^{1,2}Шумов А.В., ¹Макарова В.И., ¹Избенко Н.Л., ¹Макаров А.И.

¹ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия (163000, г. Архангельск, Троицкий пр., 51), e-mail: yanv-1985@yandex.ru

²ФГБУЗ «Северный медицинский клинический центр им. Н.А. Семашко» ФМБА России, Архангельск, Россия (163000, г. Архангельск, Троицкий пр., 115)

Проблема артериальной гипертензии (АГ) у подростков актуальна до сих пор, поскольку эта патология берет свое начало в детском возрасте. Вопросы диагностики и лечения постоянно освещаются в современной литературе. Целью настоящего исследования явилось определение критериев формирования группы риска по развитию артериальной гипертензии у подростков на основании комплексного клинико-инструментального обследования пациентов с синдромом артериальной гипертензии. Под наблюдением находились 199 подростков в возрасте от 12 до 18 лет с различной степенью выраженности АГ, верифицированной по результатам комплексного обследования в условиях стационара. Группу сравнения составили 30 детей с признаками синдрома вегетативной дисфункции без АГ и факторов риска развития АГ. В контрольную группу включили 50 здоровых детей подросткового возраста с отсутствием признаков СВД и факторов риска по развитию АГ. Используются адекватные приемы статистической обработки. Полученные результаты позволили создать «портрет» подростка, страдающего синдромом артериальной гипертензии, который определен следующими признаками – это юноша 15–18 лет с жалобами на головную боль, с избыточной массой тела и отягощенной наследственностью. Субъективная симптоматика дополняется объективными симптомами: раннее изменение сосудов глазного дна, регистрирующиеся еще на стадии лабильной АГ; гиперхолестеринемия, уменьшение концентрации липопротеидов высокой плотности и гипертриглицеридемия; напряжение симпатико-адреналовой системы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, подростки, факторы риска.

A TEENAGER WITH ARTERIAL HYPERTENSION – WHAT IS HE LIKE?

¹Kraeva N.V., ^{1,2} Shumov A.V., ¹Makarova V.I., ¹Izbenko N.L., ¹Makarov A.I.

¹Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia (163000, Arkhangelsk, Troitskii Prospect, 51), e-mail: yanv-1985@yandex.ru

²Northern Medical Clinical Center FMBA of the Russian Federation (163000, Arkhangelsk, Troitskii Prospect, 115), e-mail: yanv-1985@yandex.ru

The problem of arterial hypertension (AH) in adolescents is still relevant, since this pathology originates in childhood. Issues of diagnosis and treatment are constantly covered in modern literature. The purpose of this study was to determine the criteria for forming a risk group for the development of arterial hypertension in adolescents based on a comprehensive clinical and instrumental examination of patients with arterial hypertension syndrome. 199 adolescents aged 12 to 18 years with varying degrees of hypertension were monitored, verified by the results of a comprehensive examination in a hospital setting. The comparison group consisted of 30 children with signs of autonomic dysfunction syndrome without hypertension and risk factors for hypertension. The control group included 50 healthy adolescent children with no signs of autonomic dysfunction syndrome and risk factors for the development of hypertension. Adequate statistical processing techniques were used. The obtained results allowed us to create a «portrait» of a teenager suffering from arterial hypertension syndrome, which is defined by the following signs: a young man of 15–18 years with complaints of headache, overweight and burdened with heredity. Subjective symptoms are supplemented by objective symptoms: early changes in the fundus vessels that are registered at the stage of labile hypertension; hypercholesterolemia, a decrease in the concentration of high-density lipoproteins and hypertriglyceridemia; tension of the sympathetic-adrenal system.

Keywords: arterial hypertension, adolescents, risk factors.

Введение

Проблема профилактики и лечения артериальной гипертензии (АГ) у детей и подростков занимает приоритетное положение в детской кардиологии. Это связано с высокой распространенностью артериальной гипертензии, а также с возможностью трансформации артериальной гипертензии в ишемическую и гипертоническую болезни, являющиеся основной причиной инвалидизации и смертности взрослого населения. Профилактика и лечение артериальной гипертензии в детском возрасте является более эффективной по сравнению с взрослым контингентом больных [1]. Сложности, связанные с диагностикой и лечением артериальной гипертензии у подростков, обусловлены, с одной стороны, многогранностью самой проблемы артериальной гипертензии, а с другой – определяются спецификой подросткового возраста [2]. Результаты научных исследований за последние десятилетия представляют все больше данных о чрезвычайно раннем, относящимся к детскому и подростковому возрасту, начале гипертензии. У части подростков, страдающих АГ, к моменту окончания подросткового периода не происходит нормализации уровня артериального давления (АД), что формирует в будущем группу пациентов с гипертонической болезнью во взрослой популяции.

Цель исследования: определить критерии формирования группы риска по развитию артериальной гипертензии у подростков на основании комплексного клинико-инструментального обследования пациентов с синдромом артериальной гипертензии.

Материал и методы

Исследование неэкспериментальное, когортное, поперечное (одномоментное), исследование «случай-контроль». Под наблюдением находились 199 подростков в возрасте от 12 до 18 лет с различной степенью выраженности АГ (синдром вегетативной дисфункции (СВД) по симпатикотоническому

типу, лабильной и стабильной АГ), верифицированными по результатам комплексного обследования в условиях стационара (клинико-лабораторное обследование, определение исходного вегетативного статуса, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиография). Распределение по группам (СВД, лабильная АГ, стабильная АГ) проводилось в зависимости от значений индекса времени гипертензии АД по результатам суточного мониторирования артериального давления. Группу сравнения составили 30 детей с признаками синдрома вегетативной дисфункции без АГ и факторов риска развития АГ. В контрольную группу включили 50 здоровых детей подросткового возраста с отсутствием признаков СВД и факторов риска по развитию АГ.

Статистические методы: при описании качественных данных использовали доли с 95% доверительным интервалом (% (95% ДИ)). Анализ качественных данных проводился с использованием теста Хи-квадрат Пирсона, статистически значимыми различия принимались при $p < 0,05$. Достоверность различий в двух группах оценивали по t-критерию Стьюдента для независимых выборок, при неравномерности распределения использовали U-критерий Манна – Уитни. При проведении множественных сравнений (в трех и более группах) использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA F-критерий Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Взаимосвязь параметров оценивали визуально по скаттерграммам (для выявления нелинейной зависимости), далее путем расчета коэффициента корреляции Пирсона – r для линейных параметрических данных и коэффициента корреляции Спирмена – R для непараметрических данных при уровне безошибочного прогноза более 95% ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Анализ возрастной структуры показал, что большую часть составили подростки в возрасте от

15 до 18 лет (78,9%). Кроме того, в данной группе отмечено преобладание юношей (77,4%). Эти различия неоднократно отмечались в других исследованиях, посвященных проблеме АГ у подростков [2–5]. Большая распространенность АГ у представителей мужского пола подросткового возраста, вероятно, обусловлена большей массой тела и более поздним наступлением пубертатного периода в сравнении с девушками. Кроме того, наступление полового созревания у девушек характеризуется тенденцией к снижению систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), что связывают с эстрогенной активностью.

У значительной части пациентов независимо от установленного диагноза в качестве ведущей жалобы отмечалась головная боль (от 79,2 до 88,0%). Вероятно, в этом случае головная боль обусловлена не только гипертензионным синдромом, но и наличием сосудистых нарушений, обусловленных вегетативной дисфункцией. Кроме того, по данным исследования О.А. Кисляк (2007), у 21% подростков с эссенциальной АГ отмечается бессимптомное течение [4], поэтому впервые повышенное АД часто регистрируется у них при профилактических осмотрах. Именно выявление этой группы «асимптомных» пациентов и является одной из задач скрининговых исследований.

Нарушение жирового обмена или избыточная масса тела, как фактор риска, отмечались у 56 (28,1%) обследованных пациентов, при этом наибольшая доля детей и подростков с избыточной массой тела (29,9%) отмечена в группе с установленным диагнозом стабильной АГ. Во многих эпидемиологических исследованиях выявлено наличие тесной связи между уровнем АД и массой тела [2, 4, 6, 7]. У пациентов с ожирением отмечается увеличение объема циркулирующей крови, увеличение сердечного выброса и общего периферического сосудистого сопротивления, что приводит к быстрому формированию стабильной АГ [2, 8, 9].

Сведения об отягощенной наследственности по синдрому АГ отмечены у 61,5% (48,5 – 75,5) пациентов с установленным диагнозом СВД по симпатикотоническому типу, у 67,1% (56,4 – 77,6) пациентов в группе с лабильной АГ и у 72,1% (61,1 – 82,9) детей и подростков со стабильной формой АГ. Кроме того, выявлена тенденция увеличения доли пациентов с отягощенной наследственностью в процессе формирования стабильной АГ. Выявлены слабые положительные корреляционные связи между отягощенной наследственностью и степенью АГ ($r = 0,23$; $p < 0,05$); между индексом времени гипертензии САД и отягощенной наследственностью ($r = 0,28$; $p < 0,05$); между индексом времени гипертензии ДАД и отягощенной наследственностью ($r = 0,23$; $p < 0,05$). Существует много работ, подтверждающих факт наследственной предрасположенности к развитию АГ в подростковом возрасте [4, 10]. В настоящее время ведется активный поиск генов-кандидатов, ответственных за развитие АГ [10, 11].

Очевидно, что у подростков из семей с АГ цифры САД и ДАД достоверно выше, чем у подростков из семей без артериальной гипертензии, однако для формирования стабильной формы АГ недостаточно лишь отягощенной наследственности. На степень выраженности синдрома АГ влияет длительность заболевания (средняя положительная корреляционная связь – $r = 0,44$; $p < 0,001$). Кроме того, отмечается

средняя положительная корреляционная связь между длительностью АГ и индексом времени гипертензии САД по результатам СМАД ($r = 0,34$; $p = 0,002$).

Патологические изменения на глазном дне достоверно чаще встречались у пациентов с установленным диагнозом стабильной АГ (58,8%), чем в группе с СВД – 38,5% ($\chi^2 = 4,89$; $df = 1$; $p < 0,05$). Доля пациентов с сосудистыми изменениями на глазном дне, страдающих лабильной АГ, без достоверно значимых различий составила 50,6%, что позволяет говорить о раннем изменении сосудов глазного дна. Это не согласуется с данными, представленными в работах российских ученых, утверждающих, что развитие патологических изменений на глазном дне является признаком формирующихся сосудистых осложнений вследствие длительной артериальной гипертензии [12, 13, 14].

Характеристика липидного профиля является обязательным фрагментом оценки состояния пациентов с АГ. Мы выявили гиперхолестеринемию у 10,9% пациентов со стабильной АГ, однако при сравнении с долей патологических значений содержания общего холестерина в крови у пациентов с СВД и лабильной АГ статистически достоверных различий не выявлено. Вероятно, это связано с небольшим стажем заболевания у пациентов с установленными диагнозами СВД и лабильной АГ. В группе пациентов со стабильной АГ значительная доля пациентов (64,9%) имела сниженные (патологические) показатели липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Патологические значения содержания триглицеридов в крови достоверно чаще зафиксированы в группе с установленным диагнозом стабильной АГ (26,5%), чем в группе с СВД – 5,0% ($\chi^2 = 7,66$; $df = 1$; $p < 0,01$). Изменения липидного спектра крови атерогенной направленности, включающие в себя увеличение содержания общего холестерина, уменьшение концентрации холестерина ЛПВП и увеличение концентрации триглицеридов (за счет увеличения холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)), были характерны для подростков со стабильной формой АГ.

Полученные нами данные не противоречат утверждениям, что при АГ происходит усиление активности симпатической нервной системы, потому как по результатам оценки исходного вегетативного тонуса по таблицам А.М. Вейна выраженную симпатикотонию имели 64,8% пациентов. Существует много свидетельств того, что повышение симпатического тонуса и снижение парасимпатических влияний приводит к развитию эссенциальной гипертензии, особенно у пациентов молодого возраста с ранней «пограничной» АГ [15, 16, 17]. У 24,1% детей и подростков с синдромом АГ отмечался смешанный тип исходного вегетативного тонуса. Ваготонический тип вегетативного статуса отмечался у 10,1% пациентов с синдромом АГ. У 1,0% среди обследованных детей и подростков определялась эутония.

При проведении клиноортостатической пробы у 34,9% отмечен гиперсимпатикотонический вариант, который относится к реакции с избыточным включением симпатико-адреналовой системы и отражает гиперадаптацию к гравитационным возмущениям. Однако гипердиастилический (11,6%) и асимпатикотонический (23,3%) варианты клиноортостатической пробы, характеризующиеся недостаточным включением симпатико-адреналовой системы, выявлены также у 34,9% подростков. Смешанные варианты

– астеносимпатический (18,6%) и симпатикоастенический (6,9%) – зафиксированы у 25,5% пациентов с синдромом АГ по результатам клиноортостатической пробы. Нормальные значения зафиксированы лишь у 4,7% подростков.

При анализе данных суточного мониторирования артериального давления выявлено, что средние значения систолического АД у пациентов из группы с установленным диагнозом синдрома вегетативной дисфункции ($Me = 128$ (120–140) мм рт. ст.) меньше, чем у пациентов из группы со стабильной АГ ($Me = 140$ (130–140) мм рт. ст.), различия статистически значимы ($U = 269$; $Z = -2,9$; $p = 0,003$). Средние значения САД у пациентов из группы стабильной АГ ($Me = 140$ (130–140) мм.рт.ст.) больше, чем у пациентов из группы с лабильной АГ ($Me = 130$ (120–140) мм рт. ст.), различия статистически значимы ($U = 748$; $Z = -2,8$; $p = 0,006$). Выявлены статистически значимые различия средних значений САД в группах по мере формирования стабильной АГ, что позволяет судить о репрезентативности выборки и адекватном распределении пациентов по группам согласно Рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике АГ у детей и подростков. Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что при СВД по симпатикотоническому типу средние значения САД находятся в пределах нормы, то есть синдром АГ имеет эпизодичный характер.

Средние значения диастолического АД у пациентов из группы стабильной АГ ($Me = 90$ (80–90) мм рт. ст.) больше, чем у пациентов с лабильной АГ ($Me = 80$ (80–85) мм рт. ст.), различия статистически значимы ($U = 773$; $Z = -2,7$; $p = 0,008$). Можно предположить об увеличении цифр ДАД по мере формирования АГ, что может быть одним из критериев диагностики стабильной формы АГ у подростков. Однако степень развития АГ и индекс времени гипертензии ДАД по результатам СМАД коррелируют слабо положительно ($r = 0,45$; $p < 0,001$).

Выявлена положительная корреляционная связь между степенью развития АГ и индексом времени гипертензии САД по результатам СМАД ($r = 0,86$; $p < 0,001$); сильная положительная корреляционная связь между индексом времени гипертензии САД по результатам СМАД и индексом времени гипертензии ДАД ($r = 0,56$; $p < 0,001$). Это дает возможность судить о репрезентативности выборки и корректном распределении пациентов по группам.

Заключение

Таким образом, «портрет» подростка, страдающего синдромом артериальной гипертензии, может быть представлен следующими признаками – это юноша 15–18 лет с жалобами на головную боль, с избыточной массой тела и отягощенной наследственностью. У каждого второго пациента появляется раннее изменение сосудов глазного дна, регистрирующиеся еще на стадии лабильной АГ. Изменения липидного спектра крови атерогенной направленности (гиперхолестеринемия, уменьшение концентрации ХС ЛПВП и гипертриглицеридемия) характерны для подростков со стабильной формой АГ. Примерно у каждого третьего пациента с АГ отмечаются реакции с избыточным включением симпатико-адреналовой системы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Леонтьева И.В. Лечение артериальной гипертензии у детей и подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. Т. 64. № 1. С. 15–24. [Leontyeva I.V. Treatment of hypertension in children and adolescents. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2019;64(1):15-24. (In Russ.)] doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-15-24
2. Кельцев В.А. Артериальная гипертензия у детей и подростков (клиника, диагностика, лечение): Монография. М.: ИНФРА-М, 2013. 157 с. [Kel'tsev V.A. Arterial'naya gipertenziya u detei i podrostkov (klinika, diagnostika, lechenie). Monography. Moscow: INFRA-M; 2013.157 p. (In Russ.)]
3. Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др. Распространенность артериальной гипертензии в Европейской части Российской Федерации. Данные исследования ЭПОХА, 2003 г. // Кардиология. 2004. № 11. С. 50–54. [Ageev F.T., Fomin I.V., Mareev V.Yu. et al. Prevalence of arterial hypertension in european part of Russian Federation. Data from EPOCH study. *Kardiologiya*. 2004;44(11):50–54. (In Russ.)]
4. Кисляк О.А. Артериальная гипертензия в подростковом возрасте. М: Миклош, 2007. 288 с. [Kislyak O.A. Arterial'naya gipertenziya v podrostkovom vozraste. Moscow: Miklosh; 2007. 288 p. (In Russ.)]
5. Образцова Г.И., Черемных Т.В., Ковалев Ю.Р., Спецакова О.А., Витина Н.И., Ивашкина Т.М., Петровцева В.Л. Результаты суточного мониторирования артериального давления у детей и подростков с повышенным уровнем артериального давления при случайных изменениях // Артериальная гипертензия. 2005. Том 11. № 1. С. 55–58. [Obraztsova G.I., Cheremnykh T.V., Kovalev Yu.R., et al. Results of 24-hour blood pressure monitoring in children and adolescents with elevated blood pressure during random measurements. *Arterial'naya gipertenziya*. 2005;11(1):55–58. (In Russ.)]
6. Sorof J.M, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman R.J. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics*. 2004;113(3):475–482.
7. The Forth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents / National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004;115(2):552–576.
8. Балыкова Л.А., Солдатов О.М., Самошкина Е.С., Пашуткина О.В., Балыкова А.В. Метаболический синдром у детей и подростков // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2010. № 3 (89). С. 127–134. [Balykova L.A., Soldatov O.M., Samoshkina E.S., et al. Metabolicheskii sindrom u detei i podrostkov. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2010;89(3):127–134. (In Russ.)]
9. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия). СПб.: Сотис, 1995. 311 с. [Kushakovskii M.S. Gipertonicheskaya bolezn' (ehssentsial'naya gipertenziya). Sankt-Peterburg: Sotis; 1995. 311 p. (In Russ.)]
10. Кузьмина С.В., Мутафьян О.А., Ларионова В.И. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у детей и подростков с артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. 2009. Т. 15. № 4. С. 475–480. [Kuzmina Svetlana,

Mutafyan O.A., Larionova V.I. Renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphism and arterial hypertension in children. *Arterial'naya gipertenziya*. 2009;15(4):475–480. (In Russ.)]

11. Vinck W.J., Fagard R.H., Loos R et al. The impact of genetic and environmental influences on blood pressure variance across aged-groups. *J. Hypertens*. 2001;19(6):1007–1013.

12. Бугун О.В. Клинико-функциональные варианты эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск; 2008. 35 с. [Bugun O.V. Kliniko-funktsional'nye varianty ehssentsial'noi arterial'noi gipertenzii u detei i podrostkov [dissertation]. Irkutsk; 2008. 35 p. (In Russ.)]

13. Бунина Е.Г. Нестабильные формы артериальной гипертензии у подростков как фактор риска её прогрессирования: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск; 2007. 26 с. [Bunina E.G. Nestabil'nye formy arterial'noi gipertenzii u podrostkov kak faktor riska ee progressirovaniya [dissertation]. Tomsk; 2007. 26 p. (In Russ.)]

14. Дунаева М.П. Патогенетические факторы формирования артериальной гипертензии у подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Кемерово; 2008. 24 с. [Dunaeva M.P. Patogeneticheskie faktory formirovaniya arterial'noi gipertenzii u podrostkov [dissertation]. Kemerovo; 2008. 24 p. (In Russ.)]

15. Алмазов В.А., Цырлин В.А. Нейрогуморальные механизмы реконструкции сосудов и сердца при артериальной гипертензии. // Артериальные гипертензии. Актуальные вопросы патогенеза: Сб. науч. тр. СПб., 1995. С. 7–22. [Almazov V.A., Tsyrlin V.A. Neurogumoral'nye mekhanizmy rekonstruktsii sosudov i serdtsa pri arterial'noi gipertenzii. // *Arterial'nye gipertenzii. Aktual'nye voprosy patogeneza: Sbornik nauchnykh trudov. Sankt-Peterburg*, 1995, pp.7–22. (In Russ.)]

16. Спивак Е.М., Печникова Е.М. Особенности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы при первичной артериальной гипертензии у подростков // Ярославский педагогический вестник. 2012. № 3 (том III). С. 155–158. [Spivak E.M., Pechnikova E.M. Peculiarities of vegetative regulation of the cardiovascular system at the primary arterial hypertension of teenagers. *Yaroslavskii pedagogicheskii vestnik*. 2012;3(3):155–158. (In Russ.)]

17. Palatini, Paolo; Longo, Daniele; Zaetta, Vania; Perkovic, Davor et al. Evolution of blood pressure and cholesterol in stage I hypertension: role of autonomic nervous system activity. *J. Hypertens*. 2006;24(7):1375–1381.

18. Артериальная гипертензия у детей и подростков / Под ред. Шарыкина А.С., Труниной И.И., Османова И.М. Рязань: ГУП РО «Рязанская областная типография», 2017. 200 с. [Sharykin A.S., Trunina I.I., Osmanov I.M., editors. *Arterial'naya gipertenziya u detei i podrostkov*. Ryazan: GUP RO «Ryazan regional printing house»; 2017. 200 p. (In Russ.)]

19. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33):3021–3104.

20. Dionne J.M., Harris K.C., Benoit G., Feber J., Poirier L., Cloutier L. et al. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for the Diagnosis, Assessment, Prevention, and Treatment of Pediatric Hypertension. *Can J Cardiol* 2017;33(5):557–688.

21. Бекезин В.В. Артериальная гипертензия у детей и подростков (лекция) // Смоленский медицинский альманах. – 2016, № 3, С. 192–209 [Bekezin V.V. Hypertension in children and adolescents (lecture). *Smolenskii meditsinskii al'manakh*. 2016;3:192–209. (In Russ.)]

616.13.002.2-004.6:613.6.027

DOI 10.24411/2220-7880-2020-10123

ОКИСЛЕННЫЕ ЛИПОПРОТЕИДЫ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ И ИХ СВЯЗЬ С КОМПОНЕНТАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА, РАБОТАЮЩИХ В МЕТАЛЛУРГИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

Умнягина И.А., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Трошин В.В.

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия (603105, г. Нижний Новгород, ул. Семашко, 20), e-mail: recept@nniigr.ru

Цель исследования – выявить особенности изменения содержания циркулирующих в крови оxLDL у лиц молодого и среднего возраста, занятых в металлургическом производстве, и установить взаимосвязь оxLDL с показателями метаболического синдрома.

Под наблюдением находились 174 работника одного из металлургических заводов Нижегородской области (мужчины в возрасте от 25 до 51 года). Все работающие контактировали с вредными факторами производственной среды (производственным шумом, промышленными аэрозолями). Количество оxLDL в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Статистический анализ выполняли при помощи программ Statistica 10.0 (StatSoft, США) и пакета R (версия 3.2.3) непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна – Уитни. Критический уровень значимости результатов исследования принимали при $p < 0,05$.

ОxLDL были выявлены у 90,9% обследуемых лиц. Концентрация оxLDL в сыворотке крови работающих в условиях воздействия вредных факторов достоверно превышала данную величину в группе работников, не контактирующих с вредными производственными факторами. Установлена прямая зависимость содержания оxLDL от концентрации TG, Chol, уровней ИА, ИМТ, АД и глюкозы. Повышенное содержание оxLDL у работающих во вредных условиях труда может явиться дополнительным маркером риска развития метаболического синдрома, субклинического атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: окисленные липопротеиды низкой плотности, атеросклероз, вредные производственные факторы.

OXIDIZED LOW-DENSITY LIPOPROTEINS AND THEIR ASSOCIATION WITH COMPONENTS OF METABOLIC SYNDROME IN YOUNG AND MIDDLE-AGED PEOPLE WORKING IN THE METALLURGICAL

Umnyagina I.A., Blinova T.V., Strakhova L.A., Troshin V.V.

Nizhny Novgorod Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology of Rospotrebnadzor, Nizhny Novgorod, Russia (603105, Nizhny Novgorod, Semashko Str., 20), e-mail: receipt@nniigp.ru

The study aimed to identify the features of changes in the content of circulating in blood oxLDL in young and middle-aged people employed in the metallurgical industry and to establish the association of oxLDL with indicators of the metabolic syndrome.

One hundred seventy-four employees of a metallurgical plant of the Nizhny Novgorod region (men aged from 25 to 51 years) were observed. All individuals during their work activities were exposed to harmful factors of the working environment (industrial noise, industrial aerosols). The quantity of oxLDL in serum was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical analysis was performed using the Statistica 10.0 software (StatSoft, USA) and the R package (version 3.2.3) with the help of a nonparametric method using the Mann-Whitney U-test. The critical level of significance of the research results was accepted as $p < 0.05$.

OxLDLs were detected in 90.9% of the examined individuals. The concentration of oxLDL in the blood serum of workers exposed to harmful occupational factors significantly exceeded this value in the group of workers without the impact of harmful occupational factors. Direct dependence of the oxLDL content on the concentration of TG, Chol, levels of IA, BMI, blood pressure and glucose was established. The increased amount of oxLDL in workers exposed to hazardous occupational conditions can be an extra marker of the risk of metabolic syndrome development, subclinical atherosclerosis and cardiovascular pathology.

Keywords: oxidized low-density lipoproteins, atherosclerosis, harmful production factors.

Введение

Атеросклероз является постепенно развивающимся заболеванием, обусловленным определенными факторами риска, с последующим развитием сердечно-сосудистой патологии. Наиболее частыми осложнениями атеросклероза являются тромботически-окклюзионные осложнения, приводящие к инфаркту, инсульту, артериальной гипертензии и другим, опасным для жизни заболеваниям. Патогенез атеросклероза сложен и состоит из нескольких звеньев. Ведущая роль в патогенезе поражения сосудистой стенки принадлежит нарушению баланса липопротеидов. Существует так называемая «липидная гипотеза» патогенеза атеросклероза, в основе которой лежат нарушения липидного обмена и дислипидемия. Взгляды исследователей на патогенетическую роль отдельных фракций липопротеидов в развитии сердечно-сосудистой патологии постоянно менялись по мере накопления новых данных [1]. Если на начальных этапах изучения патогенеза атеросклероза основная роль принадлежала гиперхолестеринемии, то в последующем большее значение в его патогенезе стало уделяться триглицеридам, липопротеидам низкой плотности. При этом наибольшей атерогенностью, по мнению ряда исследователей, обладает подфракция мелких плотных липопротеидов низкой плотности, концентрацию которых в плазме крови, согласно современным рекомендациям, необходимо учитывать при оценке риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2, 3]. С другой стороны, в патогенезе атеросклероза ключевую роль играет модификация липопротеидов низкой плотности, включающая окисление их липидных (холестерин, жирные кислоты, фосфолипиды и другие) и апопротеиновых компонентов. В результате окислительной модификации происходит нарушение нормального взаимодействия липопротеидов низкой плотности с рецепторами и появляется их высокое патологическое сродство к рецепторам ма-

крофагов [4, 5]. Согласно современным представлениям, окисленные липопротеины низкой плотности захватываются макрофагами в десятки раз быстрее, чем нативные липопротеины низкой плотности, что способствует прогрессированию атеросклеротического процесса [6]. В последние годы окисленным (модифицированным) плазменным липопротеидам низкой плотности (oxLDL) уделяется все большее внимание. Именно они, по данным многочисленных исследований, являются факторами риска развития атеросклероза и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Было обнаружено, что циркулирующие oxLDL связаны со всеми стадиями атеросклероза – от раннего атерогенеза до осложнений в виде гипертонии, ишемической болезни сердца и периферических артерий, острых коронарных синдромов и ишемического инфаркта головного мозга [7]. Сформировалось мнение, что именно oxLDL (в отличие от нативных LDL) могут накапливаться в макрофагах, приводя к образованию пенных клеток, проникать в интиму сосудов и способствовать образованию атеросклеротической бляшки. OxLDL нарушают баланс стенки сосуда и способствуют не только образованию, но и прогрессированию и дестабилизации атеросклеротических бляшек и могут быть обнаружены на ранних стадиях развития ССЗ, часто до того, как симптомы станут клинически очевидными [8]. OxLDL оказывают влияние на ключевые события в эндотелиальной дисфункции и атерогенезе. Они уменьшают выработку оксида азота, вызывая тем самым эндотелиальную дисфункцию, которая является первым шагом к коронарному атеросклерозу, вызывают адгезию лейкоцитов, агрегацию тромбоцитов и пролиферацию и миграцию клеток гладких мышц сосудов. OxLDL, как биомаркеры окислительного стресса, были идентифицированы как нетрадиционный проатерогенный фактор риска развития ишемической болезни сердца [9]. Была обнаружена связь oxLDL с метаболическим дисбалансом (гиперлипидемией, гипергликемией, резистент-

ностью к инсулину). В большинстве когортных исследований подчеркивается связь между oxLDL, сердечно-сосудистыми событиями и смертностью, особенно в группах высокого риска с возрастными хроническими заболеваниями обмена веществ и их осложнениями. Более высокие уровни oxLDL были связаны с повышенной распространенностью как метаболического синдрома (MetS) в целом, так и его компонентов – абдоминального ожирения, гипергликемии и гипертриглицеридемии [10]. Повышенные уровни oxLDL были связаны с артериальной ригидностью, с жесткостью сосудистой стенки независимо от других традиционных факторов риска ССЗ. Более высокие уровни oxLDL были связаны с повышенной жесткостью сонной артерии [11]. В последние годы признаки атеросклероза не считаются прерогативой старшего возраста и наблюдаются у людей к 30–35 годам. У лиц без клинических проявлений ССЗ изменения артериальной стенки встречаются достаточно часто уже в молодом возрасте [12, 13]. При этом факторами риска развития атеросклероза у людей данной возрастной группы являются: нездоровый образ жизни, малая физическая активность, курение, стрессы, чрезмерное употребление жирной пищи и алкоголя. К факторам риска можно отнести и вредные факторы производственной среды, непосредственно или косвенно воздействующие на сосудистую стенку, с которыми контактируют лица, работающие в машиностроительном, металлургическом, горнодобывающем и других видах производств. Первые стадии атеросклероза протекают бессимптомно. Клиническая картина развивается позднее, когда возникают необратимые изменения в сосудах. Поэтому раннее выявление признаков атеросклероза у лиц молодого и среднего возраста является актуальной задачей медицины.

Цель исследования – выявить особенности изменения содержания циркулирующих в крови oxLDL у лиц молодого и среднего возраста, занятых в металлургическом производстве, и установить взаимосвязь oxLDL с показателями метаболического синдрома.

Материал и методы

Обследованы 174 работника одного из металлургических заводов Нижегородской области – мужчины в возрасте от 25 до 51 года. Стаж работы на данном производстве колебался в пределах от 5 до 10 лет. Все обследуемые лица проходили углубленный периодический медицинский осмотр.

Все лица контактировали с вредными факторами производственной среды: 82 человека в возрасте 38,6±8,3 лет подвергались воздействию производственного шума; 92 человека в возрасте 39,1±9,5 лет контактировали с промышленными сварочными и содержащими кремний аэрозолями. Оценка условий труда проводилась в соответствии с ФЗ № 426 от 28.12.2013 г. «О специальной оценке условий труда». Согласно данной оценке уровень производственного шума на рабочем месте был выше предельно допустимого (более 80 дБА). Концентрации аэрозолей в воздухе рабочей зоны, по материалам специальной оценки, непостоянно превышали предельно допустимые концентрации и находились в пределах, соответствующих классу условий труда 3.1.

Группу сравнения составили мужчины (34 человека в возрасте 43,3±9,6 лет), которые в своей трудовой деятельности не подвергались воздействию

вредных производственных факторов – работники рекламного агентства, менеджеры, занимающиеся размещением наружной рекламы в городе и области. По возрасту группы обследуемых не различались ($p > 0,05$).

Оценку уровней АД проводили согласно «Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии»: оптимальное – систолическое АД < 120 мм рт. ст. и диастолическое АД < 80 мм рт. ст.; нормальное и высокое нормальное – 120–139 мм рт. ст. и 80–89 мм рт. ст.; высокое – 140 мм рт. ст. и более и 90 мм рт. ст. и более [14]. Количество oxLDL в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи коммерческого набора реагентов «MDA-oxLDL» фирмы «Biomedica gruppe» (Австрия).

Концентрацию холестерина (Chol), липопротеидов низкой плотности (LDL-Chol), липопротеидов высокой плотности (HDL-Chol), триглицеридов (TG), глюкозы в сыворотке крови определяли с помощью наборов реагентов «Thermo Fisher Scientific Oy» (Финляндия) и анализатора биохимического «Konelab 20» фирмы «Thermo Fisher Scientific Oy» (Финляндия). Анализ повышения уровней Chol, LDL-Chol, HDL-Chol и TG у обследуемых лиц проводился в соответствии с рекомендациями экспертов Российского кардиологического общества и Европейского общества кардиологов/Европейского общества по лечению артериальной гипертензии (2018) [15]. Индекс атерогенности (ИА) рассчитывался по формуле: $(\text{Chol} - \text{HDL-Chol}) / \text{HDL-Chol}$.

Классификация избыточной массы тела и ожирения по индексу массы тела (ИМТ) проводилась в соответствии с рекомендациями ВОЗ, 1997. ИМТ рассчитывался как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$).

В исследование не включались лица с острыми инфекционными и воспалительными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, сахарным диабетом (СД), обострениями хронических заболеваний. Участники дали добровольное информированное согласие на обследование и опубликование полученных результатов. Проведенная работа не ущемляла права и не подвергала опасности обследуемых лиц в соответствии с требованиями биомедицинской этики, предъявляемыми Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000) и Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

Статистический анализ выполнен при помощи программ Statistica 10.0 (StatSoft, США) и пакета R (версия 3.2.3) непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна – Уитни. Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го перцентилей ($\text{Med} \pm \text{IQR} (25-75\%)$). Критический уровень значимости результатов исследования принимали при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты показали, что oxLDL были выявлены у 90,9% обследуемых лиц. Концентрация oxLDL в сыворотке крови работающих в условиях воздействия вредных факторов колебалась от 0,06 до 23,8 мкг/мл, составляя в среднем 1,03 (0,31–3,24) мкг/мл и достоверно превышала данную величину в группе сравнения – 0,98 (0,70–1,09), $p = 0,023$. Повышенный уровень oxLDL (более 1,17 мкг/мл)

выявлен в среднем у 45,8% работающих в условиях воздействия вредных факторов, в группе сравнения повышенный уровень оxLDL наблюдался только у 12,5% обследуемых. У 25,0% работающих в условиях воздействия вредных факторов концентрация оxLDL превышала величину 3,26 мкг/мл, в то время как в группе сравнения таких величин оxLDL не выявлялось. Не было выявлено различий в концентрации оxLDL и в частоте обнаружения их разного

уровня у работающих в зависимости от вида вредных производственных факторов (шума и промышленных аэрозолей). Данные представлены в таблице 1.

При анализе частоты выявления разных концентраций оxLDL в сыворотке крови за основу распределения концентраций оxLDL были взяты интервалы концентраций, соответствующих интервалам четырех квартилей показателей оxLDL.

Таблица 1

Содержание оxLDL в сыворотке крови и частота обнаружения их различной концентрации у работающих в разных условиях труда (Med ± IQR (25–75%), %)

Интервалы концентраций оxLDL (мкг/мл)	Работающие в условиях воздействия шума n = 82	Работающие в контакте с промышленными аэрозолями n = 92	Работающие без контакта с вредными производственными факторами n = 34
	Концентрация оxLDL (мкг/мл)		
	0,92 (0,33–3,0)	1,15 (0,29–3,58)	0,98 (0,70–1,09)
Частота обнаружения оxLDL (%)			
менее 0,05	7,3	10,9	10,0
Q1 (0,05–0,31)	17,1	17,4	9,1
Q2 (0,32–0,64)	15,9	9,8	32,9
Q3 (0,65–1,17)	15,9	14,2	35,5
Q4 (1,18–3,26)	21,9	19,5	12,5
более 3,26	21,9	28,2	0

Примечание: Q1, Q2, Q3, Q4 – интервалы концентраций, соответствующие интервалам четырех квартилей.

Анализ липидограмм у работающих в условиях воздействия вредных факторов показал негативное влияние вредных производственных факторов (шума и промышленных аэрозолей) на липидный обмен. В среднем у 54,1% обследуемых уровни Chol и LDL-Chol в 2–3 раза превышали величины, рекомендуемые экспертами Российского кардиологического общества и Европейского общества кардиологов [14]. У 17,2% был выявлен низкий уровень HDL-Chol, у

23,2% констатировался высокий уровень TG. ИА превышал нормальную величину у 49,2% обследуемых. При анализе показателей метаболического синдрома было выявлено наличие повышенного уровня глюкозы у 34,3% обследованных лиц, 49,0% имели избыточную массу тела, 20,0% – ожирение, у 59,0% обследованных было отмечено нормальное высокое и высокое АД. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели липидограммы и метаболического синдрома у работающих в условиях воздействия вредных факторов, (Med ± IQR (25–75%))

Показатель (диапазон нормальных значений)	Величина показателя	Частота обнаружения показателя, превышающего нормальное значение, %
Chol (менее 5,2 ммоль/мл)	5,2 (4,4–5,9)	48,5
LDL-Chol (менее 2,6 ммоль/мл)	2,96 (2,33–3,58)	59,7
HDL-Chol (более 1,0 ммоль/мл)	1,27 (1,04–1,49)	17,2
TG (менее 1,7 ммоль/мл)	1,08 (0,79–1,62)	23,2
Глюкоза натощак 3,3–5,6 ммоль/л	5,45 (5,1–5,8)	34,3
ИМТ (18,5–24,9)	26,5 (23,6–29,0)	69,0
ИА (3,5 и менее)	2,98 (2,24–4,07)	49,2
АД (менее 130/80)	130 (120–130) / 80 (80–90)	59,0

Анализ взаимосвязи оxLDL с показателями липидограммы выявил достоверную зависимость содержания оxLDL в сыворотке крови работающих в условиях воздействия вредных факторов от концентрации TG и величины ИА. При содержании TG более 1,7 ммоль/л и ИА более 3,5 повышенный уровень оxLDL выявлялся с большей частотой, средний уровень оxLDL превышал в 1,4 раза их среднее значение при концентрации TG менее 1,7 ммоль/л ($p =$

0,044) и в 1,6 раза при величине ИА менее 3,0 ($p = 0,01$). Выявлена тенденция к повышению содержания оxLDL с увеличением ИМТ и АД. Взаимосвязи концентрации и частоты обнаружения повышенного содержания оxLDL в сыворотке крови с уровнем Chol, LDL-Chol, HDL-Chol не было выявлено. Данные о взаимосвязи оxLDL с показателями липидограммы и метаболического синдрома представлены в таблице 3.

Таблица 3

Концентрация оxLDL в сыворотке крови и частота обнаружения их повышенного уровня при разных уровнях показателей липидограммы и метаболического синдрома у работающих в условиях воздействия вредных факторов, (Med ± IQR (25–75%), %)

Показатель	Концентрация оxLDL (мкг/мл)	Частота повышенного уровня оxLDL, %	p
Chol (ммоль/л): 5,2 и менее более 5,2	1,15 (0,33–3,28) 0,99 (0,29–3,24)	47,7 42,8	0,45
LDL-Chol (ммоль/л): 2,6 и менее более 2,6	1,0 (0,33–2,89) 1,03 (0,31–3,86)	46,2 46,2	0,37
HDL-Chol (ммоль/л): 1,0 и более менее 1,0	1,15 (0,33–3,26) 0,85 (0,16–4,05)	48,5 37,9	0,24
TG (ммоль/л): 1,7 и менее более 1,7	3,28 (2,1–6,5) 4,60 (2,4–8,7)	45,5 51,3	0,044
Глюкоза (ммоль/л): 5,6 и менее более 5,6	1,04 (0,28–3,28) 1,11 (0,43–3,53)	45,6 50,0	0,25
ИМТ: 24,9 и менее более 24,9	0,96 (0,33–3,26) 1,41 (0,43–3,54)	46,2 51,9	0,14
ИА: менее 3,5 3,5 и более	0,74 (0,15–2,03) 1,18 (0,47–4,25)	40,7 50,0	0,01
АД (мм рт. ст.): менее 130/85 130/85 и более	0,96 (0,31–3,14) 1,0 (0,38–3,27)	47,0 49,2	0,14

Примечание: p – достоверность различий в показателях оxLDL при разной концентрации показателей липидограммы и показателей метаболического синдрома.

Проведенные исследования не выявили достоверных различий в показателях оxLDL при разном уровне показателей липидограммы и метаболического синдрома. Повышенное содержание оxLDL выявлялось с одинаковой частотой как у лиц с дислипидемией и измененными показателями MetS, так и у лиц с нормальными значениями липидограммы, уровнями глюкозы, ИМТ, ИА и оптимальном АД. Можно предположить, что окисление липопротеидов низкой плотности предшествует изменениям в липидограмме и показателях метаболического синдрома. В связи с чем циркулирующие оxLDL могут быть ранними чувствительными предикторами атеросклеротических изменений в сосудах.

Таблица 4

Корреляционные отношения между оxLDL, показателями липидограммы и метаболического синдрома у работающих в условиях воздействия вредных факторов

Показатели MetS	Коэффициент корреляции между показателями MetS и оxLDL	p
Chol	0,04	0,61
LDL-Chol	0,05	0,45
HDL-Chol	-0,16	0,037
TG	0,001	0,98
Глюкоза	0,41	0,004
ИМТ	0,016	0,82
ИА	0,16	0,04
АД	0,02	0,71

Корреляционный анализ, проведенный между оxLDL, показателями липидограммы и показателями метаболического синдрома, выявил наличие обратной коррелятивной связи между величиной оxLDL и уровнем HDL-Chol ($r = -0,16$, $p = 0,037$), прямой коррелятивной связи между уровнем глюкозы ($r = 0,41$, $p = 0,004$) и ИА ($r = 0,16$, $p = 0,04$). Выявлена тенденция к прямой положительной связи между значениями Chol, превышающими нормальный уровень, и величиной оxLDL ($r = 0,10$, $p = 0,05$). Данные представлены в таблице 4.

Заключение

Таким образом, полученные результаты показали негативное влияние вредных производственных факторов (шума и промышленных аэрозолей) на организм работающих: почти у половины обследованных лиц обнаружены нарушения липидного обмена, изменения таких показателей MetS, как ИМТ, ИА, АД, уровня глюкозы, которые являются признанными факторами риска развития атеросклеротических изменений сосудов и сердечно-сосудистой патологии. Наличие выявленной взаимосвязи оxLDL с показателями липидограммы и метаболического синдрома у работающих металлургического производства в условиях воздействия вредных факторов производственной среды дает возможность рассматривать оxLDL в качестве дополнительного биомаркера риска развития метаболического синдрома, субклинического атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии. Работающие на вредных производствах, в сыворотке

крови которых выявлено повышенное содержание оxLDL, даже при нормальных показателях липидограммы и MetS, должны проходить углубленное медицинское обследование в динамике с целью раннего выявления атеросклероза. Своевременное проведение профилактических мероприятий у лиц молодого и среднего возрастов с выявленными отклонениями от нормы показателей оxLDL дадут возможность сохранить здоровье молодых рабочих и продлить сроки их работы в металлургической отрасли производства, столь важной для экономического развития России.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Nordestgaard B.G. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res.* 2016; 118(4): 547–563. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306249.
2. Hirayama S., Miida T. Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta.* 2012; 414: 215–224.
3. Зыкина Е.Ю., Симонова Ж.Г., Мухамедов В.В., Чебыкина Е.С., Вискова А.А., Сычков Н.А. Особенности комплекса интима-медиа общей сонной артерии у больных сахарным диабетом II типа в сочетании с ожирением // Вятский медицинский вестник. 2020. № 2(66). С. 19–23. [Zykina E.Yu., Simonova Zh.G., Mukhamedov V.V., Chebykina E.S., Viskova A.A., Sychkov N.A. Features of the intima media complex of the common carotid artery in patients with type II diabetes in combination with obesity. *Vyatskii meditsinskii vestnik.* 2020; 2(66): 19–23 (In Russ.).]
4. Markku Ahotupa. Oxidized lipoprotein lipids and atherosclerosis. *Free Radic Res.* 2017 Apr; 51(4): 439–447. doi: 10.1080/10715762.2017.1319944.
5. Williams K.J., Fisher E.A. Oxidation, lipoproteins and atherosclerosis. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Care.* 2005; Vol. 8: 139–146.
6. Шогенова М.Х., Жетишева Р.А., Карпов А.М., Масенко В.П., Наумов В.Г. Окисленные липопротеиды низкой плотности и антитела к ним у больных с коронарным атеросклерозом и здоровых лиц // Атеросклероз и дислипидемии. 2015. № 2. С. 17–20. [Shogenova M.Kh., Zhetisheva R.A., Karpov A.M., Masenko V.P., Naumov V.G. Oxidized low-density lipoproteins and antibodies against oxidized low-density lipoproteins in patients with coronary atherosclerosis and healthy individuals. *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2015; 2: 17–20 (In Russ.).]
7. Trpkovic A., Resanovic I., Stanimirovic J., Radak D., Mousa S.A., Cenic-Milosevic D., Jevremovic D., Isenovic E.R. Oxidized low-density lipoprotein as a biomarker of cardiovascular diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2015; 52(2): 70–85. doi: 10.3109/10408363.2014.992063.
8. Mizuno Y., Jacob R.F., Mason R.P. Inflammation and the development of atherosclerosis. *Vasc Biol.* 2018 Jan; 38(1): 64–75.
9. Paul M. Vanhoutte. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. *Circ J.* 2009 Apr; 73(4): 595–601. doi: 10.1253/circj.cj-08-1169.
10. Кириченко Л.Л., Овсянников К.В., Федосеев А.Н., Шкляров А.М., Королев А.П. Метаболический синдром как клиническое проявление эндотелиальной дисфункции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. 11(2). С. 85–89. [Kirichenko L.L., Ovsyannikov K.V., Fedoseev A.N., Shklyarov A.M., Korolev A.P. Metabolic syndrome as a clinical manifestation of endothelial dysfunction. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2012; 11(2): 85–89 (In Russ.).]
11. Kazuhiko Kotani, Shingo Yamada, Toshiyuki Yamada, Kazuomi Kario, Nobuyuki Taniguchi. Oxidized lipoprotein(a) and cardio-ankle vascular index (CAVI) in hypertensive subjects heart vessels. 2013 Jul; 28(4): 461–466. doi: 10.1007/s00380-012-0265-2.
12. Cunha P.G., Cotter J., Oliveira P. et al. An epidemiological study determining blood pressure in a Portuguese cohort: the Guimarães/Vizela study. *J Hum Hypertens.* 2015; 29(3): 190–197. doi: 10.1038/jhh.2014.61.
13. Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н. и др. Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. Т. 12. № 2. С. 118–128. [Strazhesko I.D., Tkacheva O.N., Akasheva D.U., Dudinskaya E.V. et al. Correlations of different structural and functional characteristics of arterial wall with traditional cardiovascular risk factors in healthy people of different age. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2016; 12(2):118–128 (In Russ.).]
14. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Системные гипертензии. 2019. 16 (1). С. 6–31. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. et al. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Sistemnye gipertenzii.* 2019;16(1): 6–31 (In Russ.).]
15. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л. и др. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. // Российский кардиологический журнал. 2018. № 23(12). С. 131–142. [Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L. et al. Russian Society of Cardiology position paper on 2018 Guidelines of the European Society of Cardiology/European Society of Arterial Hypertension for the management of arterial hypertension. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2018; 23(12): 131–142 (In Russ.).] DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-131-142.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 611.819.59-053.2

DOI 10.24411/2220-7880-2020-10124

РАЗВИТИЕ ВНУТРЕННИХ ПОЗВОНОЧНЫХ ВЕНОЗНЫХ СПЛЕТЕНИЙ В СИСТЕМЕ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ СПИННОЙ МОЗГ – ПОЗВОНОЧНЫЙ КАНАЛ

^{1,2}Гайворонский И.В., ^{1,2}Родионов А.А., ³Железнов Л.М., ^{1,2}Гайворонский А.И., ^{1,2}Ничипорук Г.И.,
^{2,4}Гайворонская М.Г., ^{1,2}Горячева И.А.

¹ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева 37а), e-mail: nichiporuki120@mail.ru

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия (199106, г. Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., 8а)

³ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112);

⁴ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2.)

Цель: изучить развитие и строение морфофункционального комплекса внутренних позвоночных венозных сплетений в системе онтогенетических взаимоотношений спинной мозг – позвоночный канал. Исследование проведено на 95 препаратах позвоночного столба эмбрионов, плодов, новорожденных, юношей, взрослых людей (I-II периода зрелого и старческого возрастов), сгруппированных в соответствии с возрастной периодизацией.

Процесс исследования трупного материала включал 4 серии: 1 – вычленение позвоночного столба, инъекцию его венозных образований и коррозию; 2 – стереоэпидурографию; 3 – декальцинацию, изготовление гистологических срезов; 4 – макро-, микроскопическое препарирование пироговских срезов и их морфометрию. Полученные цифровые показатели объединялись в динамические ряды, которые анализировали по показателям темпа роста (ТР). Результаты измерений обрабатывали по общепринятой методике вариационной статистики.

Изучены этапы формирования эпидурального венозного русла в зависимости от процессов развития спинного мозга и позвоночного столба. Установлена неравномерность роста внутренних позвоночных венозных сплетений в пренатальном онтогенезе, выявлен широкий диапазон его вариантной анатомии. Показаны различия площади поперечного сечения эпидуральных вен на различных уровнях позвоночника в постнатальном онтогенезе. Исследованы отношения площадей поперечного сечения внутренних позвоночных венозных сплетений и позвоночного канала у новорожденных, лиц юношеского возраста и взрослых людей. Доказано, что окончательное формирование данных сплетений происходит только к началу I периода зрелого возраста. Разработаны новые подходы к пониманию онтогенетических закономерностей развития, формообразования и строения внутренних позвоночных венозных сплетений в системе морфофункциональных связей: спинной мозг – твердая оболочка – позвоночный канал.

Установлено, что внутренние позвоночные венозные сплетения имеют тесные онтогенетические взаимоотношения в составе морфофункционального комплекса (спинной мозг – оболочки спинного мозга – позвоночный столб), и выполняют дренажную, защитную, терморегуляторную функции и обеспечивают взаимосвязь с другими экстравертебральными венами.

Ключевые слова: внутренние позвоночные венозные сплетения, строение, онтогенез, формообразующие влияния спинного мозга, позвоночный канал, эпидуральные вены.

DEVELOPMENT OF INTERNAL VERTEBRAL VENOUS PLEXUS WITHIN THE ONTOGENETIC SYSTEM OF THE SPINAL CORD AND THE SPINAL CANAL

^{1,2}Gaivoronsky I.V., ²Rodionov A.A., ³Zheleznov L.M., ^{1,2}Gayvoronsky A.I., ^{1,2}Nichiporuk G.I., ^{2,4}Gayvoronskaya M.G.,
^{1,2}Goryacheva I. A.

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia (194044, Saint-Petersburg, Ac. Lebedev St., 37A) e-mail: nichiporuki120@mail.ru

²Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia (199106, Saint-Petersburg, 21 line V.O., 8a)

³Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112)

⁴Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia (197341, Saint-Petersburg, Akkuratov St., 2)

The objective is to study the development and structure of the morfo-functional complex of internal vertebral venous plexus in the system of the ontogenetic relationship of the spinal cord – the spinal canal.

The study was conducted on 95 preparations of the vertebral column of embryos, fetuses, infants, young adults (I-II period of mature and senile ages), grouped in accordance with the age periodization.

The process of study of cadaveric material consisted of 4 series: 1 – the isolation of the spinal column, the injection of its venous structures and corrosion; 2 – stereolithography; 3 – decalcification, the production of histological sections; 4 – macro-microscopic dissection of Pirogovsky sections and morphometry. The digital indicators were combined into time series, which were analyzed in terms of growth rate (TR). The results of measurements were processed by the conventional method of variation statistics.

The stages of formation of the epidural venous depending on the development processes of the spinal cord and spinal column were studied. An irregularity of growth of the internal vertebral venous plexus in the postnatal ontogeny revealed a wide range of anatomy patterns. The difference in cross sectional area of epidural veins at various levels of the spine in postnatal ontogenesis were shown. The relationship of cross-sectional areas of the internal vertebral venous plexus and the vertebral canal in newborns, teenagers and adults were investigated. It is proved that the final formation of these tangles occur only at the beginning of the 1st period of maturity. The new approaches to the understanding of ontogenetic patterns of development, formation and structure of the internal vertebral venous system in system of morphogenetic relations: the spinal cord – the Dura – the spinal canal were developed. It has been established that the internal vertebral venous plexuses have close ontogenetic relationships in the morpho-functional complex (spinal cord – spinal cord membranes – spinal column), and perform drainage, protective, thermoregulatory functions and provide interconnection with the other extravertebral veins.

Keywords: internal vertebral venous plexuses, structure, ontogenesis, shape-forming effects of the spinal cord, spinal canal, epidural veins.

Введение

Позвоночный канал с его содержимым представляет собой сложную конструкцию, элементы которой находятся в определенных взаимоотношениях друг с другом. Это обусловлено этапностью эволюционного развития различных структур, что предполагает необходимость системного подхода при изучении морфофункциональных отношений спинного мозга, его оболочек, сосудистого русла и позвоночного канала. Только на путях вскрытия закономерностей развития этих анатомических образований можно выявить особенности возникновения возрастных преобразований венозного русла позвоночного канала.

Согласно данным В. Карлсон [1], хорда индуцирует закладку спинного мозга, в то время как последний индуцирует образование элементов позвоночника. Сказанное предполагает, что между ними должны складываться определенные морфогенетические корреляции, обуславливающие общие закономерности развития всех структур позвоночного канала.

Особое внимание среди многочисленных вен спинного мозга и позвоночного столба всегда уделялось строению [2–6], функции [7–9] и клиническому значению [6, 10, 11] внутренних позвоночных венозных сплетений [1, 7, 12]. Авторы указывают, что эти сплетения представляют собой уникальную бесклапанную венозную сеть большой емкости, в которой движение крови осуществляется в разных направлениях в зависимости от изменения позы, внутригрудного или внутрибрюшного (торакоабдоминального) давления. Посредством многочисленных анастомозов данное сплетение сообщается с внутрикостными, паравертебральными и магистральными венами, а также с венозными синусами головного мозга.

Сведения о развитии внутренних позвоночных венозных сплетений немногочисленны, нет единства взглядов на источники происхождения, сроки закладки и возрастные преобразования эпидуральных вен [1, 2, 6, 12]. В связи с вышесказанным необходимо рассматривать вопрос их развития с позиций формирующих влияний окружающих структур (спинной мозг, твердая оболочка, стенки позвоночного канала).

Целью данной работы явилось изучение развития и становления морфофункционального комплекса внутренних позвоночных венозных сплетений в

онтогенезе и его взаимоотношений в системе спинной мозг – позвоночный канал.

Материал и методы

Исследование проведено на 30 человеческих эмбрионах, 30 плодах от 8 до 36 недель, 5 трупах новорожденных, 6 трупах юношей и 24 трупах взрослых людей (I, II периода зрелого, старческого возраста (9, 9, 6 наблюдений соответственно), умерших от заболеваний, не связанных с патологией позвоночного столба. Материал от эмбрионов и плодов получен в патологоанатомическом отделении Амурской областной клинической больницы. Материал из взрослых людей получен на кафедре нормальной анатомии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в период с 1988 г. по настоящее время. Процесс исследования позвоночного канала и его содержимого на трупном материале включал: изготовление серий гистологических срезов эмбрионов и разных отделов позвоночника плодов (30 объектов), макро-, микроскопическое препарирование (15 объектов), изготовление пироговских и гистологических срезов (35 объектов), коррозию, стереоэпидурографию и просветление (15 объектов).

Для макро-, микроскопического исследования производили пироговские срезы позвоночника в горизонтальной и фронтальной плоскостях, предварительно декальцинированные и замороженные. Морфометрию внутренних позвоночных венозных сплетений проводили на поперечных пироговских срезах посредством сетки окуляра стереомикроскопа МБС-9 (цена деления шкалы 0,1 мм, а сторона квадрата сетки 1 мм) при увеличении 8 и 16 раз. Подобным же образом измеряли площадь спинного мозга, позвоночного канала и эпидурального пространства с его жировой клетчаткой. В качестве инъекционной массы применяли латекс, 5% раствор тушь-желатина, акриловые пластмассы (АКР-15, протакрил, норакрил). Инъекцию массы производили с помощью троакара или иглы Кассирского в губчатое вещество тел позвонков, а также в верхнюю и нижнюю полые вены.

Для рентгенологической характеристики венозных сплетений позвоночника использовали метод стереоэпидурографии. В качестве рентгеноконтраст-

ной массы применяли верографин, кардиотраст, мидил.

Для декальцинации позвоночника использовали минеральные (5% азотную и 10% соляную), и органические (10% муравьиную и 10% трихлоруксусную) кислоты в отдельности и в смеси.

Метод просветления пироговских срезов включал: 1) отбеливание в 5% растворе перекиси водорода; 2) промывку водопроводной водой; 3) обезвоживание в спиртах (70, 80, 90 градусов) и в абсолютном спирте; 4) просветление в метиловом эфире салициловой кислоты (в нем же и хранили препараты).

Полученные цифровые показатели объединялись в динамические ряды, которые анализировали по основным их показателям – темпам роста (ТР). Темп роста вычисляли при постоянном основании: пренатальный период – плоды 4-х месяцев, постнатальный период – новорожденные.

Цифровой материал обрабатывали по общепринятым методикам вариационной статистики. На проведение исследований объектов постнатального периода получено разрешение этического комитета при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова № 169 от 22.12. 2015.

Результаты и их обсуждение

Начальные этапы формирования эпидурального венозного русла у эмбрионов находятся под влиянием сосудистых конструкций спинного мозга. Образование путей оттока венозной крови от спинного мозга наблюдается в сроки 5–6 недель, так как в это время уже происходит образование корешковых вен и соединение их с сегментарными венами спинного мозга. К этому времени система притока артериальной крови к спинному мозгу уже сформирована. Появление передних эпидуральных вен отмечается в сроки от 6 до 11 недель, а задних – от 11 до 13 недель.

У плодов от 9 до 11 недель отчетливо выявляются процессы окостенения стенок позвоночного канала, которые влекут за собой развитие внутрикостных вен. Отток крови из них частично осуществляется в эпидуральное венозное русло, что и обуславливает его магистрализацию. Постепенно образуются продольные стволы почти на всем протяжении эпидурального пространства.

Таким образом, в течение первых 13 недель внутриутробного развития в позвоночном канале вокруг спинного мозга происходит закладка и последовательное развитие трех венозных дренажных систем: спинальной, эпидуральной и внутрикостной (рис. 1).

Индивидуальные различия внешнего строения эпидуральных вен проявляются еще во внутриутробном периоде развития. Возрастная динамика анатомической изменчивости рассматриваемых вен состоит в редукции первичной венозной сети и переходе от сетевидных форм в эмбриональном периоде к магистральным или близким к ним формам у взрослых людей. Это обуславливает широкий диапазон их индивидуальной изменчивости.

Внутреннее позвоночное венозное сплетение является центральным звеном, объединяющим венозное русло спинного мозга и позвоночника в единое целое.

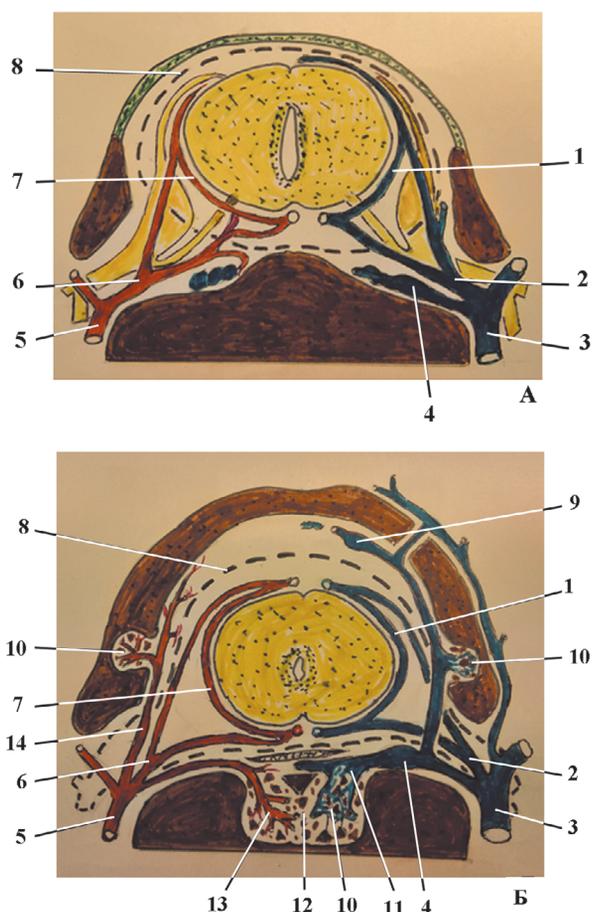


Рис. 1. Схема развития сосудов спинного мозга и позвоночного канала в зародышевом и плодном периодах. На левой стороне рисунков изображены артерии, на правой – вены. А – зародыши 7–8 недель (12–15 мм длины). Б – плоды 12–15 недель (30–70 мм длины): 1 – вены спинного мозга; 2 – корешковые вены; 3 – сегментарная вена; 4 – передние внутренние позвоночные венозные сплетения; 5 – сегментарная артерия; 6 – корешковые артерии; 7 – артерии спинного мозга; 8 – твердая оболочка спинного мозга; 9 – задние внутренние позвоночные венозные сплетения; 10 – ядра окостенения; 11 – базально-позвоночная вена; 12 – внутрикостные вены; 13 – внутрикостные артерии; 14 – пристеночные артерии.

Скорость роста внутренних позвоночных венозных сплетений в пренатальном онтогенезе неравномерна. Периоды ускоренного роста площади поперечного сечения этих вен у плодов приходятся на 5, 8 и 9 месяцы. Эти сроки совпадают с периодами ускоренного роста площади поперечного сечения спинного мозга и позвоночного канала, что еще раз свидетельствует об их формообразующих влияниях на морфогенез венозных сплетений.

В составе внутреннего позвоночного венозного сплетения выделяют передние и задние отделы (рис. 2).

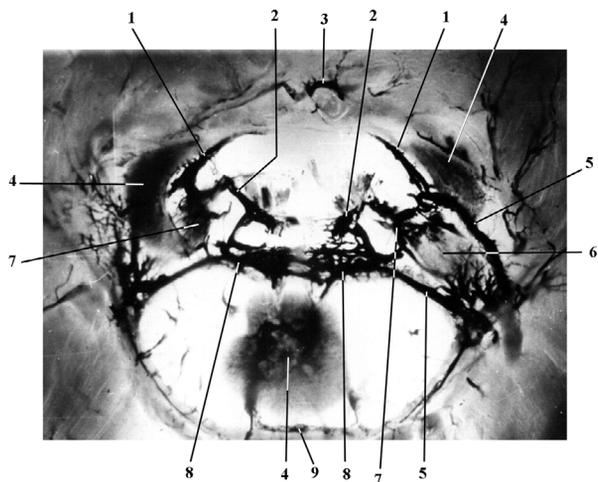


Рис. 2. Просветленный препарат инъецированных вен среза поясничного позвонка плода 270 мм теменно-пяточной длины. Ув. в 8 раз.

- 1 – задние эпидуральные вены; 2 – вены спинного мозга; 3 – задние паравerteбральные вены; 4 – ядра окостенения тела и дуг позвонка; 5 – межпозвоночные вены; 6 – чувствительный узел спинномозгового нерва с сетью венозных сосудов; 7 – корешковые вены; 8 – передние продольные эпидуральные вены; 9 – передние паравerteбральные вены.

Переднее внутреннее позвоночное венозное сплетение представлено разным количеством продольных венозных стволов и анастомозов между ними. Сзади они частично прикрыты задней продольной связкой и анастомозируют с внутрикостными венами тел позвонков. Наилучшим образом оно выражено в шейном и поясничном его отделах. Закладка этого сплетения у эмбрионов и плодов не происходит одновременно во всех отделах эпидурального пространства, а растягивается во времени на протяжении с 6 до 11 недель. В образовании этих вен принимают участие сегментарные вены и лакунарные сосуды в первичной оболочке спинного мозга. Так, у эмбрионов 6–7 недель происходит закладка этих вен в шейном и верхнегрудном отделах, в 7 недель – в нижнегрудном отделе, в 8 недель – в поясничном, а у плодов 11 недель – в крестцовом. Следовательно, в формировании передних эпидуральных вен прослеживается краниокаудальный градиент. Обращает на себя внимание тот факт, что закладка эпидуральных вен происходит раньше образования эпидурального пространства.

В составе заднего внутреннего позвоночного венозного сплетения различают продольные (боковые), срединные и поперечные вены, расположенные в жировой клетчатке на задней стенке позвоночного канала.

Развитие заднего внутреннего позвоночного сплетения обусловлено становлением задней стенки

позвоночного канала. Боковые продольные его стволы хорошо выражены во всех отделах позвоночного канала, чего нельзя сказать об их поперечных дугообразных анастомозах. Последние лучше всего развиты в верхнегрудном отделе, где смыкание дуг позвонков наступает в первую очередь, и слабее всего – в поясничном и крестцовом, так как в этих отделах отсутствует соединение дуги позвонка с противоположных сторон. В развитии заднего внутреннего позвоночного венозного сплетения также отмечен краниокаудальный градиент. Закладка его происходит в срок от 11-й до 13-й недели. Так, в шейном и грудном отделах – в 11 недель, в поясничном – в 12 недель, а в крестцовом – в 13 недель.

Одним из показателей, характеризующих гемодинамику внутренних позвоночных венозных сплетений, является площадь их поперечного сечения, которая может служить «эталоном» возрастной нормы. Так, у плодов 25–38 недель суммарная площадь внутренних позвоночных венозных сплетений наиболее велика в шейном отделе на уровне C_{1-5} , в нижнегрудном и поясничном отделах – на уровне $Th_{10}-L_5$, а наименьшая – на уровне Th_{1-4} . Следует отметить, что самая наибольшая площадь поперечного сечения этих вен среди всех отделов позвоночника и во всех возрастных группах будет на уровне C_{1-3} , что связано с оттоком венозной крови из венозных синусов черепа.

У новорожденных площадь поперечного сечения внутренних позвоночных венозных сплетений, по сравнению с таковой у плодов 4-х месяцев, увеличивается на уровнях C_1 в 9,5 раз при ТР 955%, на C_5 – в 7,1 раза при ТР 709%, на C_7 – в 5,2 раза при ТР 517%, на Th_1 – в 5,3 раза при ТР 527%, Th_6 – в 7,4 раза при ТР 740%, на Th_{11} – в 10,3 раза при ТР 1028%, на L_3 – в 13 раз при ТР 1300%, на S_1 – в 16,3 раза при ТР 1625%. Приведенные данные указывают на то, что темпы роста этих сплетений в нижнегрудном, поясничном и крестцовом отделах поясничного канала довольно высоки. По-видимому, такая динамика может быть объяснена повышением гемодинамической нагрузки во второй половине внутриутробного периода развития. Суммарная площадь поперечного сечения внутренних позвоночных венозных сплетений на разных уровнях в постнатальном онтогенезе представлена в таблице 1.

Как показывает анализ таблицы 1, у взрослого человека биологический смысл нарастания суммарной площади поперечного сечения внутренних венозных позвоночных сплетений обусловлен ортоградным положением тела человека и разобщением вертикального гидродинамического столба венозной крови на отдельные зоны с разнонаправленным током крови. Так, в шейном отделе будет преобладать краниокаудальный кровоток, в поясничном и нижнегрудном – каудокраниальный, а в верхне- и среднегрудном отделах – поперечный.

Таблица 1

Суммарная площадь (мм²) поперечного сечения внутренних позвоночных венозных сплетений в некоторые периоды постнатального онтогенеза на уровне середины тел позвонков в разных отделах позвоночного столба (x±Sx)

позвонки	новорожденные	юношеский	зрелый возраст 1 период	зрелый возраст 2 период	старческий возраст
C_1	10,5±2,1	55,3±5,1	45,0±9,6	50,7±10,1	38,5±3,3
C_3	7,8±1,7	45,5 47,3	24,6±4,2	32,1±4,5	26,6±3,4

C ₅	7,8±1,7	36,0±3,5	26,7±5,2	21,0±4,0	16,3±3,3
C ₇	6,2±0,7	30,8±6,7	20,0±2,3	18,0±2,1	15,8±1,4
Th ₂	5,8±0,6	24,0±4,4	17,3±1,3	19,0±3,6	14,0±2,4
Th ₄	5,9±0,7	25,3±5,6	18,1±2,1	19,6±3,5	16,0±1,2
Th ₆	7,4±1,2	27,8±7,6	18,3±2,7	18,8±3,0	15,8±1,5
Th ₈	6,6±0,7	27,1±5,0	17,1±2,4	16,0±2,3	16,5±3,3
Th ₁₁	7,3±0,7	33,0±6,6	26,6±2,1	20,3±3,1	18,2±4,2
L ₁	8,2±1,1	40,3±5,8	28,4±3,1	25,7±6,2	24,5±4,7
L ₃	9,1±1,8	36,3±3,3	25,6±2,5	25,8±4,1	21,9±3,7
L ₅	7,8±1,1	32,7±3,4	29,4±3,8	21,8±4,9	17,1±3,1
S ₁	6,6±0,9	16,5±3,6	15,5±3,6	14,4±2,2	14,6±1,8
S ₃	3,0±0,2	9,3±1,4	6,2±0,6	5,7±1,7	5,0±1,3

Нарастание суммарной площади эпидуральных вен завершается до первого периода зрелого возраста, следуя параллельно с основными этапами становления стенок эпидурального пространства. Начиная со II периода зрелого возраста происходит постепенное снижение абсолютных показателей площади поперечного сечения внутренних позвоночных венозных сплетений, достигающее максимума в старческом возрасте.

Отношение площади поперечного сечения вну-

тренних позвоночных венозных сплетений к площади позвоночного канала (в процентах) у новорожденных, юношей и взрослых людей показано в таблице 2.

Анализ таблицы 2 показывает, что процентное отношение площади эпидуральных венозных сплетений указывает в представленных возрастных группах существенно различается: у новорожденных оно варьирует от 4 до 7%, в юношеском возрасте – от 7 до 14 %, в зрелом возрасте – от 5 до 10 %, во II зрелом возрасте – от 7 до 12 %, в старческом – от 5 до 9 %.

Таблица 2

Процентное отношение площади поперечного сечения внутренних позвоночных венозных сплетений к площади поперечного сечения различных отделов позвоночного канала в некоторые периоды постнатального онтогенеза (%).

позвонки	новорожденные	юношеский возраст	зрелый возраст, I период	зрелый возраст, II период	старческий возраст
C ₁	7	10	10	12	9
C ₃	6	14	9	10	8
C ₅	6	12	10	8	7
C ₇	4	10	8	6	6
Th ₂	5	9	7	7	5
Th ₄	5	9	8	8	6
Th ₆	6	10	8	7	6
Th ₈	6	10	7	7	6
Th ₁₁	6	11	7	7	6
L ₁	5	12	7	8	8
L ₃	6	13	8	9	7
L ₅	5	11	7	7	6
S ₁	4	7	6	7	6
S ₃	6	7	5	7	5

На основании оценки суммарной площади поперечного сечения эпидуральных вен и процентного отношения к площади позвоночного канала можно сделать заключение, что развитие внутренних позвоночных венозных сплетений и формирование топографо-анатомических отношений структур позвоночного канала завершается к I периоду зрелого возраста. При этом отмечается корреляция наибольшего прироста между суммарной площадью эпидуральных венозных сплетений и площадью позвоночного канала. Следовательно, сроки – спурты наибольшего прироста элементов позвоночного канала совпадают. И, наконец, следует отметить неравномерность взаимоотношений площади эпидуральных вен и позвоночного канала в различных отделах позвоночника. Наибольшую площадь занимают исследуемые вены на уровне верхних шейных сегментов, что обусловлено их участием в оттоке крови от венозных синусов головного мозга.

Внутренние позвоночные венозные сплетения имеют следующие анатомические особенности строения. Эти сплетения не имеют клапанов, анастомозируют между собой в области ножек дуг позвонков и образуют единое внутреннее позвоночное венозное сплетение. Стенки вен этого сплетения имеют мышечные элементы, что обуславливает их способность к активным сокращениям, влияющим на скорость кровотока и направление его движения. Окончательное оформление всех слоев стенок эпидуральных вен заканчивается к I периоду зрелого возраста. На изменение просвета этих вен влияют и соединительнотканые структуры эпидурального пространства, образующие единый сетевидно-коллагеново-эластический комплекс. Основной отток крови из этого сплетения осуществляется через межпозвоночные вены в задние межреберные, поясничные и крестцовые вены. По нашим данным, эти участки

межпозвоночных вен не имеют клапанов, и в них возможен ретроградный кровоток, обуславливающий транспортировку крови в вены позвоночного канала и спинного мозга из межреберных вен.

Таким образом, становление структуры и формирование топографо-анатомических отношений элементов позвоночного канала, в том числе и внутренних позвоночных венозных сплетений завершается в основном к I периоду зрелого возраста. По нашим данным, спурты (сроки наибольшего прироста) размеров площади поперечного сечения внутренних позвоночных венозных сплетений коррелируют со спуртами площади поперечного сечения спинного мозга и позвоночного канала, что свидетельствует об их ведущей роли в становлении венозного русла позвоночного канала.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Карлсон Б. Основы эмбриологии по Пэттену: В 2-х т; Пер. с англ. М.: Мир, 1983. Т. 2. 390 с. [Karlson B. Osnovy embriologii po Pettenu. Transl. from Engl. Moscow: Mir; 1983. Vol. 2. 390 p. (In Russ.)]
2. Stringer M.D., Restieaux M., Fisher A.L. et al. The internal veins are muscular and external veins have valves. *Clin. Anat.* 2012; 25 (5): 609–618.
3. Tubbs R.S., Demerdash A., Cure J. et al. Intracranial connections of the vertebral venous plexus: Anatomical study with application to neurosurgical and endovascular procedures at the craniocervical junction. *Oper. Neurosurg (Hagerstown)*. 2018; 14 (1): 51–57.
4. Groen R.J., Grobbelaar M., Muller C.J. et al. Morphology of the human internal vertebral venous plexus: A cadaver study after latex injection in the 21–25 week fetus. *Clin. Anat.* 2005; 18 (3): 397–403.
5. Дическул М.Л., Куликов В.П., Маслова И.В. Ультразвуковая характеристика венозного оттока по позвоночным венам // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2008. № 4. С. 33–40. [Dicheskul M.L., Kulikov V.P., Maslova I.V. Ultrasonic characteristic of the venous outflow along the vertebral veins. *Ul'trazvukovaya funktsional'naya diagnostika*. 2008;4: 33–40 (In Russ.)]
6. Родионов А.А., Гайворонский И.В., Банников С.А., Горячева И.А. Анатомия внутреннего позвоночного венозного сплетения и её прикладное значение в клинической практике // Вестник Российской

Военно-медицинской академии. 2017. Т. 1. № 57. С. 232. [Rodionov A.A., Gaivoronsky I.V., Bannikov S.A., Goryacheva I.A. Anatomy of the internal vertebral venous plexus and its applied value in clinical practice. *Vestnik Rossiiskoi VoЕННО-meditsinskoi akademii*. 2017; 1 (57): 232 (In Russ.)]

7. Белова Л.А., Машин В.В. Роль цереброспинальной венозной системы в обеспечении физиологических функций и патологических процессов // Ульяновский медико-биологический журнал. 2015. № 3. С. 73–78. [Belova L.A., Mashin V.V. The role of the cerebrospinal venous system in providing physiological functions and pathological processes. *Ulyanovskii mediko-biologicheskii zhurnal*. 2015; 3: 73–78. (in Russ.)]

8. Tobinick E., Vega C.P. The cerebrospinal venous system: anatomy, physiology and clinical implications. *Med. Gen. Med.* 2006; 22 (8): 53.

9. Shido O., Maruyama M., Wada A. et al. Kitagaki possible role of the internal vertebral venous plexus during exercise in humans. *J. ThermBiol.* 2006; 31:181–185.

10. Родионов А.А., Гайворонский И.В., Пашенко П.С. Анатомическое прогнозирование возможностей позвоночного венозного бассейна человека в условиях гравитационных перегрузок // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2016. № 3. № 55. С. 129–134. [Rodionov A.A., Gajvoronskij I.V., Pashhenko P.S. Anatomical prediction of the capabilities of the human vertebral venous basin under conditions of gravitational overload. *Vestnik Rossiiskoi VoЕННО-meditsinskoi akademii*. 2016; 3 (55): 129–134. (in Russ.)]

11. Родионов А.А., Гайворонский И.В., Виноградов С.В. Морфологические критерии сегментации позвоночного венозного бассейна и его взаимосвязи с системными венами // Морфология. 2016. Т.150. № 5. С. 31–37. [Rodionov A.A., Gaivoronsky I.V., Vinogradov S.V. Morphological criteria for segmentation of the vertebral venous pool and its relationship with systemic veins. *Morfologiya*. 2016: 150 (5): 31–37. (In Russ.)]

12. Гайворонский А.И., Родионов А.А., Гайворонский И.В., Булыщенко Г.Г. Региональные и возрастные особенности строения соединительнотканых структур эпидурального пространства спинного мозга человека // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. Т. 14. № 4. С. 686–690. [Gaivoronsky A.I., Rodionov A.A., Gaivoronsky I.V., Bulyshhenko G.G. Regional and age-related structural features of the connective tissue structures of the human epidural space. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. 2019; 14 (4): 686–690. (In Russ.)]

КАЧЕСТВО РАСТВОРОВ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ ПРИ ОЦЕНКЕ НЕКОТОРЫХ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ IN VITRO

¹Костина И.Н., ¹Белоконова Н.А., ¹Лелекова Р.П., ¹Наронова Н.А., ¹Ильиных П.А., ²Чередников С.М.

¹ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия (620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3), e-mail: kafedrastom@yandex.ru

²ООО «Медицинский центр Гарант», Екатеринбург, Россия (620034, г. Екатеринбург, ул. Опалихинская, 42), e-mail: garant-o@list.ru

Арсенал местных анестетиков (МА) на российском рынке разнообразен, что создает благоприятные условия выбора для врача-стоматолога. Однако производители МА должны обеспечить надлежащее качество – сохранение физико-химических свойств выпускаемой продукции.

Цель: экспериментально оценить качество растворов новокаина и лидокаина разных производителей при сравнении их физико-химических показателей *in vitro*.

Экспериментальное исследование включало изучение оптической плотности, электрической проводимости и осмоляльности водных растворов новокаина и лидокаина разных производителей. Для исследования кондуктометрическим, спектрофотометрическим и криометрическим методами использованы 0,25%, 0,5%, 2,0% растворы новокаина и 2%, 10% растворы лидокаина. Статистическая обработка данных проведена с помощью методов описательной статистики.

При оценке удельной электрической проводимости качество растворов новокаина одинаковое. Качество исследованного 10,0% раствора лидокаина в 2,3 раза выше, чем 2,0% растворов лидокаина. Оценка водных растворов новокаина показала увеличение оптической плотности при повышении концентрации вещества. Оптическая плотность водных растворов лидокаина 2,0% и 10,0% концентрации отличалась на 0,02.

Ключевые слова: местный анестетик, новокаин, лидокаин, оптическая плотность, электрическая проводимость, осмоляльность.

QUALITY OF SOLUTIONS OF LOCAL ANESTHETICS IN ESTIMATING SOME PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES IN VITRO

¹Kostina I. N., ¹Belokonova N. A., ¹Lelekova R. P., ¹Naronova N. A., ¹Ilyinykh P.A., ²Cherednikov S.M.

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia (620028, Ekaterinburg, Repin St., 3), e-mail: kafedrastom@yandex.ru

²Garant Medical Center, Ekaterinburg, Russia (620034, Ekaterinburg, Opalikhinskaya St., 42), e-mail: garant-o@list.ru

A great variety of local anesthetics in the Russian market allows the dentist to select one. However, local anesthetics manufacturers must ensure a proper quality – preservation of physical and chemical properties of substances.

The objective of the research is to experimentally evaluate the quality of novocaine and lidocaine solutions of different manufacturers comparing their physical and chemical properties *in vitro*.

The experimental study included the study of optical density, electrical conductivity and osmolality of aqueous novocaine and lidocaine of different manufacturers. 0.25%, 0.5%, 2.0% solutions of novocaine and 2%, 10% solutions of lidocaine were used for the conductometric, spectrophotometric and cryometric measurements. Statistical processing was carried out using descriptive statistics.

Summary. When assessing the electrical conductivity, the quality of novocaine solutions is the same. The quality of the studied 10.0% lidocaine solution is 2.3 times higher than that of 2.0% lidocaine solution. Evaluation of aqueous novocaine shows optical density increase with an increase in osmolality. The optical density of 2.0% aqueous lidocaine and 10.0% aqueous lidocaine differs by 0.02.

Keywords: local anesthetic, novocaine, lidocaine, optical density, electrical conductivity, osmolality.

Введение

Местные анестетики (МА) широко востребованы на стоматологическом приеме, так как вызывают обратимую потерю чувствительности тканей челюстно-лицевой области за счет блокады проведения афферентных импульсов по периферическим ветвям тройничного нерва. Эффективное обезболивание – необходимое условие качества оказания стоматологических услуг. Арсенал МА на российском рынке разнообразен, что создает благоприятные условия выбора для врача-стоматолога. Однако производители МА должны обеспечить надлежащее качество – сохранение физико-химических свойств выпускаемой продукции.

Малотоксичный МА прокаин относится к группе аминокислотных сложных эфиров (рис. 1), синтезирован немецким химиком Альфредом Эйнхорном в 1904 г., запатентован под торговым названием «новокаин» [1]. Прокаин используют для местной, регионарной, спинномозговой анестезии, малотоксичен, расширяет сосуды, может вызвать аллергическую реакцию. Продолжительность новокаиновой анестезии 30–40 минут.

При внутривенном введении прокаин угнетает центральную нервную систему, оказывает противошоковое действие, снижает образование ацетилхолина и возбудимость периферических холинергических систем, стабилизирует вегетативные функции, уменьшает возбудимость миокарда и симптомы воспаления [2].

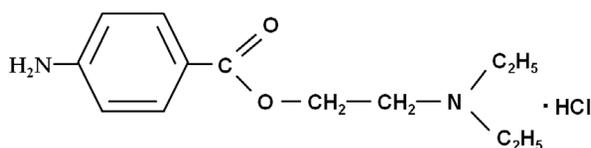


Рис. 1. Молекулярная структура прокаина (диэтиламиноэтиловый эфир пара-аминобензойной кислоты).

В течение 36 лет прошлого столетия прокаин был единственным анестетиком в мире для местного обезболивания. Появление новых МА (лидокаин, артикаин, мепивакаин) в значительной степени снизили

применение прокаина в практике врача-стоматолога. Однако прокаин часто используют для разведения некоторых антибиотиков перед внутримышечным введением [2], инъекционной терапии хронических цервикалгий [3], пломбирования корневых каналов и удаления зубов [2]. Применяется в растворах 0,25–0,5% концентрации для инфильтрационной анестезии, 1–2% концентрации для проводниковой и регионарной анестезии, 2–5% концентрации для спинномозговой анестезии.

Анестетик лидокаин синтезирован в 1943 г. Нильсом Люфгреном и применен в стоматологии первым из группы амидов (рис. 2), является производным амиддиэтиламиноуксусной кислоты [4]. С 1948 г. клиническое применение лидокаина сделало его популярным МА в разных странах. Лидокаин до сих пор широко используется в США [5], характеризуется быстрым началом действия и средней продолжительностью обезболивающего эффекта.

Лидокаин используют для всех видов анестезии, лечения хронической боли шеи [6], оказывает действие в 3 раза сильнее и в 2 раза продолжительнее прокаина. Немного токсичнее прокаина. На тонус сосудов не влияет. Широко используется как противоритмическое средство.

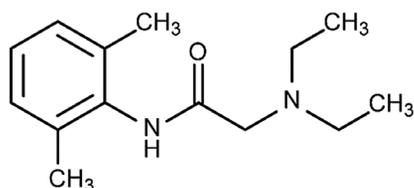


Рис. 2. Молекулярная структура лидокаина (2-(диэтиламино)-N-(2,6 диметилфенил)ацетамид)

Выпускают разные лекарственные формы препаратов, содержащих лидокаин – гель, раствор, спрей, мази. Лидокаин и прокаин используются в качестве дополнения к общему обезболиванию для снижения минимальной альвеолярной концентрации летучих анестетиков, снижения болевых ощущений в периоперационном периоде.

Молекулярная структура любого МА состоит из трех компонентов: липофильного ароматического кольца, промежуточной сложноэфирной или амидной связи и третичного амина [5]. Каждый компонент определяет клинические свойства МА. Активность МА определяется липофильностью, что усиливает диффузию через фосфолипидную мембрану нервной клетки. Высокая липофильность МА несколько замедляет начало анестезии, но компенсируется при использовании концентрированных растворов [5].

К основным физико-химическим и клиническим характеристикам МА отнесены: молекулярный вес, константа диссоциации, жирорастворимость, связывание с белками, быстрота начала действия, выраженность и длительность действия, токсичность. Эти свойства неодинаковые у существующих МА из-за разной химической структуры, но сбалансированность свойств препаратов при применении зависят также от качества из производства.

Цель: экспериментально оценить качество растворов новокаина и лидокаина разных производителей при сравнении их физико-химических показателей *in vitro*.

Материал и методы

Образцы МА были приобретены в аптеках розничной торговли г. Екатеринбурга. Для анализа отобраны растворы МА российских производителей в ампулах, без вазоконстриктора (табл. 1).

Таблица 1

Названия, характеристика исследуемых МА

№ п/п	МНН или химическое наименование	Торговое название	Краткое описание	Фирма-изготовитель	№ образца
1.	Прокаин	Новокаин	прокаина гидрохлорида 2,5 мг/мл, раствор 200 мл во флаконе	ОАО «Органик»	Н1
2.	Прокаин	Новокаин	прокаина гидрохлорида 5 мг/мл, раствор 5 мл в ампуле	ОАО «Биохимик»	Н2
3.	Прокаин	Новокаин	прокаина гидрохлорида 20 мг/мл, раствор 2 мл в ампуле	ОАО «Дальхимфарм»	Н3
4.	Лидокаин	Лидокаин	лидокаина гидрохлорид 20 мг/мл; раствор 2 мл в ампуле	ОАО «Органика»	Л1
5.	Лидокаин	Лидокаин	лидокаина гидрохлорид 20 мг/мл; раствор 2 мл в ампуле	РУП «Белмедпрепараты»	Л2
6.	Лидокаин	Лидокаин	лидокаина гидрохлорид 100 мг/мл; раствор 2 мл в ампуле	ООО «Эллада»	Л3

Растворы исследованных МА представлены бесцветной прозрачной жидкостью, упакованной в ампулы по 2 или 5 мл. МА плохо растворимы в воде, поэтому их выпускают в виде солей, которые легко диффундируют в водной среде. Вода является лучшей средой для диссоциации электролитов. Исследуемые МА содержат действующее вещество в форме гидрохлорида (табл. 1).

Образцы МА подвергли испытаниям для оценки осмоляльности, удельной электрической проводимости и оптической плотности. Для исследования последних двух показателей использовали водные рас-

творы с массовой долей 0,002%(об.) и 0,004%(об.).

Физико-химические показатели определяли с применением электрохимических и фотометрических методов анализа, а также метода осмометрии. Метод осмометрии-криометрии позволяет по величине температуры замерзания исследуемого образца (точность $\pm 0.001^\circ\text{C}$) определить концентрацию осмотически активных частиц с точностью до 1 ммоль/кг растворителя. Измерение проводили на осмометре-криометре медицинском «ОСКР-1М». Достоинство метода в том, что для исследования достаточно 0,3 мл образца. Кондуктометрическим методом измеря-

ли удельную электропроводимость растворов МА на кондуктометре «АНИОН 7020». В основу кондуктометрического метода положена зависимость электропроводности водных, смешанных и неводных растворов электролитов от их концентрации. Электропроводимость растворов можно измерять с высокой точностью даже при крайне малой их концентрации. Единица измерения электрической проводимости Сименс (См): $1 \text{ См} = \text{Ом}^{-1}$.

Оптическую плотность D (отн. ед.) растворов МА измеряли спектрофотометрическим методом на приборе «Leki» (Финляндия). Фотометрический метод основан на измерении поглощения света и зависимости между поглощением и концентрацией раствора. Спектрофотометр предназначен для измерений в ультрафиолетовой (УФ) и видимой областях спектра, состоит из оптической системы, выделяющей монохроматическое излучение длиной волны (λ) от 200 нм до 800 нм, и устройства для измерения оптической плотности.

Анализ и статистическая обработка результатов проводились с помощью программного пакета Microsoft Exsel 2010. Статистическая обработка данных проведена с помощью методов описательной статистики.

Результаты и их обсуждение

Метод определения осмоляльности достаточно быстрый, точный, не требует большого объема исследуемого образца: объем пробы 0,3 мл. Осмоляльность характеризует общую концентрацию осмотически активных частиц. Для лекарственного препарата этот показатель обобщенный – характеризует форму активного вещества в растворе и содержание примесей электролитов и неэлектролитов.

Данные по исследованию осмоляльности исходных растворов МА представлены в табл. 2.

Для растворов новокаина Н1 и Н2 наблюдается корреляция между осмоляльностью и массовой долей основного вещества в образцах. Несколько выше ожидаемого значение осмоляльности образца Н2, что можно объяснить более высоким содержанием примесей электролитного состава, что подтверждается и более высоким значением удельной электропроводности данного образца.

Для растворов лидокаина Л1 и Л2 значение показателя осмоляльности одинаково. В этих образцах массовая доля основного вещества и содержание примесей одинаковы.

Таблица 2

Значения осмоляльности исходных растворов МА и значения рН, электропроводности и оптической плотности разбавленных растворов при различной концентрации

№ образца	Исходный раствор		Разбавленный раствор					
	$\omega, \%$ (масс.)	Осмоляльность, ммоль/кг H_2O	$\omega, \%$ (об.)	рН	$\sigma,$ мкСм/см	D 220	D 260	D 290
Н1	0,25	14	0,004	4,09	15,5	1,30	-	2,52
Н2	0,5	32	0,004	3,80	16,1	1,38	-	2,70
Н3	2,0	119	0,004	3,66	15,9	1,43	-	2,70
Л1	2,0	297	0,04	5,18	340,0	-	0,76	-
Л2	2,0	297	0,02	-	188,7	-	0,46	-
			0,004	-	38,7	-	-	-
			0,04	5,33	363,0	-	0,76	-
Л3	10,0	611	0,02	-	167,8	-	0,43	-
			0,004	-	38,2	-	-	-
			0,04	5,41	138,5	-	0,78	-
			0,02	-	66,7	-	0,43	-
			0,004	-	16,1	-	-	-

В структуре новокаина и лидокаина присутствует бензольное кольцо (рис.1, 2), поэтому их растворы имеют собственное поглощение на характеристических длинах волн: для новокаина 220 нм и 280–290 нм, для лидокаина – 220 нм и 260 нм (рис.3). В табл. 2 указана оптическая плотность (D) на характеристических длинах волн для растворов новокаина 0,004% (об.) и лидокаина 0,04% (об.), 0,02% (об.).

Растворы исследованных МА при одинаковой концентрации должны иметь одинаковую оптическую плотность, так как содержат одинаковое коли-

чество активного вещества в единице объема.

При длине волны 220 нм оптическая плотность D растворов новокаина с концентрацией 0,004% (масс.) отличается: образец Н1 с исходной концентрацией 0,25% (масс.) имеет наименьший показатель оптической плотности, а образец Н3 с исходной концентрацией 2,0% (масс.) – наибольший показатель оптической плотности (рис. 3, 4). Это свидетельствует о том, что содержание активного вещества в растворах с концентрацией 0,004% не одинаково и отличается в образце Н1 и Н3 на 9%.

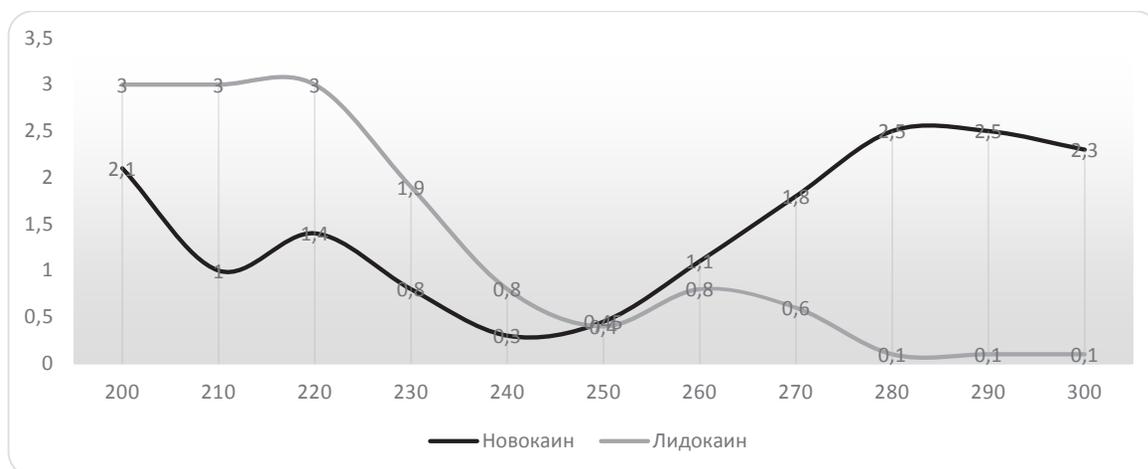


Рис. 3. Зависимость оптической плотности исследуемых растворов новокаина и лидокаина от длины волны

При длине волны 220 нм оптическая плотность D растворов новокаина с концентрацией 0,004% (масс.) отличается: образец Н1 с исходной концентрацией 0,25% (масс.) имеет наименьший показатель оптической плотности, а образец Н3 с исходной концентрацией 2,0% (масс.) – наибольший показатель оптической плотности (рис. 4). Это свидетельствует о том, что содержание активного вещества в растворах с концентрацией 0,004% не одинаково и отличается в образце Н1 и Н3 на 9%.

Образцы Л1 и Л2 с исходной концентрацией 2,0% (масс.) имеют одинаковую оптическую плот-

ность при длине волны 260 нм (рис. 6), после разбавления до концентрации 0,04% или 0,02% (масс.). Образец Л3 с концентрацией 10,0% (масс.) практически не отличается по показателю оптической плотности от образцов Л1 и Л2 с меньшей концентрацией, после разбавления до концентрации 0,04% или 0,02%. Это свидетельствует о том, что содержание активного вещества в растворах с концентрацией 0,04% и 0,02% соответственно одинаково, а содержание активного вещества в исходных растворах пропорционально указанной концентрации.



Рис. 4. Оптическая плотность исследуемых растворов новокаина (концентрация 0,004% (масс.) и лидокаина (концентрация растворов 0,04% (масс.))

Электропроводимость связана с присутствием ионов, образующихся в результате электролитической диссоциации вещества под действием полярных молекул среды. Степень диссоциации электролита зависит от ряда физических свойств растворов и описывается с помощью константы диссоциации pK_a для слабых электролитов. Так, для новокаина $pK_a=8,9$; для лидокаина $pK_a=7,9$. Следовательно, новокаин в меньшей степени диссоциирует в водных растворах, чем лидокаин (при прочих равных условиях). При разбавлении раствора водой степень электролитической диссоциации слабых электролитов уве-

личивается. Как видно из данных, представленных в таблице 2, электропроводность растворов лидокаина с концентрацией 0,004% выше электропроводности растворов новокаина с концентрацией 0,004%. Эти значения подтверждают наличие вышеизложенных свойств в соответствии с константами диссоциации этих растворов.

Показатели электрической проводимости зависят от общей концентрации сильных и слабых электролитов. Следовательно, определение удельной электропроводности при более одинаковых концентрациях МА в водной среде позволяет оценить

качество раствора по содержанию в них примесей электролитов.

При оценке удельной электропроводности растворов МА с одинаковой концентрацией препарата (табл. 2) можно отметить, что содержание примесей в новокаине одинаково, так как показатель изменяется в пределах погрешности измерения.

Значения величины удельной электропроводности растворов лидокаина (образцы Л1, Л2) свидетельствуют о различном содержании примесей в МА (рис. 5). В 10% растворе лидокаина (Л3) примесей в 2,3 раза меньше, чем в 2% растворах данного анестетика (Л1, Л2) (табл. 2).

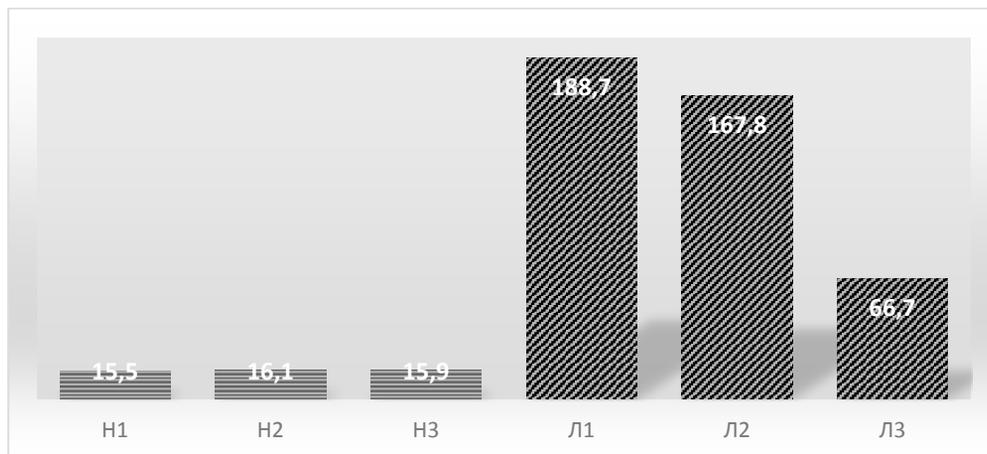


Рис. 5. Электрическая проводимость (мкСм/см) исследуемых растворов новокаина (0,004% (масс.) и лидокаина (0,02% (масс.))

Величина удельной электропроводности МА влияет на взаимодействие ионов раствора с бифосфолипидной мембраной нервной клетки. Липидорастворимые основания МА проникают в мембрану нервной клетки, переходя из катионной ионизированной формы в неионизированную форму. Соотношение между незаряженными основаниями и заряженными катионами раствора МА зависит от константы диссоциации. У новокаина этот показатель равен 8,9, у лидокаина – 7,9. Чем выше константа диссоциации, тем ниже доля свободного основания, что приводит к более медленному началу действия МА [5].

Изучение физико-химических свойств МА вносит вклад в понимание механизма их действия. Биологические ткани состоят из жидкостей, содержащих ионы, которые участвуют в различных обменных процессах. Ионная проводимость клеточной мембраны обуславливает направленное движение положительных и отрицательных ионов.

Внутриклеточная жидкость, кровь являются проводниками. Находящиеся в них электролиты оказывают влияние на удержание воды в виде гидратов, создают осмотическое давление биологических жидкостей, влияют на растворимость газов, белков, аминокислот и гидролиз МА. Изменение количества и качества электролитов сыворотки крови (гипо- или гиперкалиемия, гипоксия, гиперкапния) значительно повышают токсические эффекты МА [7].

МА являются амфифильными молекулами в катионной форме и не способны проникать клеточную мембрану. Начало анестезии связано с количеством молекул МА, которые перешли в незаряженную жирорастворимую форму при физиологической pH внутриклеточной жидкости. Пропорция равновесия соли МА и основания МА определяется константой диссоциации анестетика и pH ткани [5].



Рис. 6. Гидролиз соли МА после введения в ткани

Исследуемые МА являются нерастворимыми в воде слабыми основаниями, поэтому изготавливаются фармфирмами как гидрохлориды (H⁺Cl⁻), спо-

собные диссоциировать на катион (H⁺) и анион (Cl⁻) (рис. 6). Катион (H⁺) является донором протонов, приводящим к снижению pH. Он взаимодействует после

введения в ткани с одной из буферных систем организма. После чего незаряженная липидорастворимая форма МА легко диффундирует через мембрану в аксоплазму нервной клетки. В цитоплазме клетки $\text{pH}=7,0$, поэтому незаряженная форма МА переходит в заряженную, принимая протон. Заряженная форма способна взаимодействовать с внутриклеточными рецепторами, вызывая блокаду натриевых каналов и возникновение анестезирующего эффекта [8].

Обобщая вышеизложенное, можно заключить, что качество лекарственных препаратов существенно влияет на их эффективность, поэтому важно иметь критерии экспресс-контроля качества препарата, позволяющие оценить содержание активного вещества и примесей. Использование современных методов анализа для контроля качества препаратов [9], безусловно, очень важно, но не позволяет оперативно выявить некачественные препараты и дженерики.

Выводы

Осмометрический метод достаточно быстрый, точный, не требует большого объема исследуемого образца, поэтому может быть использован для оперативного контроля качества лекарственного препарата определенной концентрации.

Поглощение света растворами МА зависит от концентрации и оптических свойств вещества. Оценка растворов новокаина показала увеличение оптической плотности при повышении концентрации вещества. Оптическая плотность растворов новокаина с концентрацией 0,004%(масс.) отличается: МА с концентрацией 0,25% имеет наименьший показатель оптической плотности, а МА с концентрацией 2,0%(масс.) – наибольший показатель оптической плотности. Это свидетельствует о том, что содержание активного вещества в растворах с концентрацией 0,004% не одинаково и отличается на 9%.

Растворы лидокаина с концентрацией 2,0% имеют одинаковую оптическую плотность при концентрации 0,04% или 0,02%. Это свидетельствует о том, что содержание активного вещества в растворах с концентрацией 0,04% и 0,02% соответственно одинаково.

Электропроводимость МА определяет содержание электролитов в растворе и зависит от концентрации и свойств компонентов раствора. При оценке удельной электропроводимости растворов МА с одинаковой концентрацией препарата можно отметить, что содержание примесей в новокаине одинаково, так как показатель изменяется в пределах погрешности измерения. Значения величины удельной электропроводимости растворов лидокаина свидетельствуют о различном содержании примесей: в 10% растворе лидокаина примесей в 2,3 раза меньше, чем в 2% растворах данного анестетика.

Понимание физико-химических свойств МА важно для их рационального подбора врачом-стоматологом на клиническом приеме пациентов. Существует несколько причин недостаточной анестезии: воспаление тканей, анатомические особенности расположения периферических нервов, внутрисосудистое введение анестетика, техника выполнения местной анестезии, качество используемого раствора МА. Поэтому важно иметь критерии экспресс-контроля качества препарата, позволяющие оценить содержание активного вещества и примесей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Ruetsch Y.A., Böni T., Borgeat A. From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Curr Top Med Chem.* 2001;1(3):175–182. doi:10.2174/1568026013395335
2. Sheikh N.K., Dua A. Procaine. StatPearls. Available at: URL: <https://www.statpearls.com/inf Infectious/27761/> (accessed 11.12.2019)
3. Weinschenk S., Hollmann M.W., Göllner R., Picardi S., Strowitzki T., Diehl L., Hotz L., Meuser T. Injections of Local Anesthetics into the Pharyngeal Region Trapezius Muscle Tenderness. *Forsch Komplementmed.* 2016;23(2):111–116. doi:10.1159 / 000444665
4. Biscopling J., Bachmann-Mennenga M.B. Local anesthetics from ester to isomer. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2000; 35(5):285-292. doi: 10.1055/s-2000-324
5. Becker D.E., Reed K.L. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog.* 2012; 59(2):90–101. doi: 10.2344/0003-3006-59.2.90
6. Xie P., Qin B., Yang F., Yu T., Yu J., Wang J., Zheng H. Lidocaine Injection in the Intramuscular Innervation Zone Can Effectively Treat Chronic Neck Pain Caused by MTrPs in the Trapezius Muscle. *Pain Physician.* 2015;18(5):815-826.
7. Wolfe R.C., Spillars A. Local Anesthetic Systemic Toxicity: Reviewing Updates From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Practice Advisory. *J Perianesth Nurs.* 2018;33(6):1000-1005. doi: 10.1016/j.jopan.2018.09.005.
8. Dullenkopf A., Borgeat A. Local anesthetics. Differences and similarities in the “-cains”. *Anaesthesist.* 2003; 52(4):329-340. doi: 10.1007/s00101-003-0463-5
9. Malamed S.F., Falkel M. Buffered local anaesthetics: the importance of pH and CO₂. *SAAD Dig.* 2013; 29: 9–17.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ СТУДЕНТОВ МЛАДШИХ КУРСОВ ВО ВРЕМЯ СДАЧИ ЭКЗАМЕНОВ

Спицин А.П., Князев И.С., Резцов О.В.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия
(610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf23@kirovgma.ru

Цель данного исследования – выявить особенности перестроек показателей сердечно-сосудистой системы у лиц молодого возраста во время сдачи экзаменов в зависимости от доминирующего типа АНС (автономной нервной системы). Провести анализ корреляционных связей параметров вариабельности сердечного ритма (ВСР) и гемодинамики.

В исследовании приняли участие студентки медицинского вуза в возрасте от 17 до 22 лет. Для оценки периферического кровотока и вариабельности сердечного ритма использовали пульсоксиметр «ЭЛОКС-01». Изучены параметры вариабельности сердечного ритма и гемодинамики (центральной и периферической) у студентов во время сдачи экзаменов. Проанализированы значимые корреляции параметров вариабельности сердечного ритма с показателями гемодинамики в зависимости от доминирующего типа АНС. Статистический анализ результатов исследования выполнен с использованием аналитического пакета «Statistica», 10.0.

Установлено, что на экзаменах отмечается четко выраженное изменение вегетативного статуса студентов, обусловленное активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы. Проведенные исследования показали, что экзаменационная ситуация приводит к перестройке сердечно-сосудистой системы и кардиоритма. Показано, что тип вегетативной регуляции не только определяет различия в параметрах вариабельности сердечного ритма и гемодинамики на экзаменационный стресс, но и структуру значимых корреляционных связей между ними.

Характер перестройки сердечно-сосудистой системы на экзаменационный стресс зависит от доминирующего типа АНС. Анализ взаимосвязей изучаемых показателей у студентов с различным типом вегетативной регуляции приводит к выводу о прогностической значимости оценки исходного вегетативного тонуса.

Ключевые слова: вегетативный статус, кардиоритм, гемодинамика, студенты.

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF JUNIOR STUDENTS' CARDIOVASCULAR SYSTEM IN THE COURSE OF EXAMINATION SESSION

Spitsin A.P., Knyazhev I.S., Reztsov O.V.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kf23@kirovgma.ru

The purpose of the study is to identify changes in the cardiovascular system indicators of young people during their exams in dependence to the dominant type of ANS (autonomic nervous system), to analyze correlations between heart rate variability (HRV) and hemodynamics indices.

Material and methods. The study involved female medical students aged 17 to 22 years. To assess peripheral blood flow and heart rate variability, a pulse oximeter «ELOX-01» was used. The parameters of students' heart rate variability and hemodynamics (Central and peripheral) during the exams were studied. Significant correlations between heart rate variability and hemodynamic parameters in dependence to the dominant type of ANS were analyzed. Statistical analysis of the research results was done using software package Statistica, 10.0.

Results. A marked change in the students' autonomic status during the exams has been found out; it is due to activation of its sympathetic part. The research shows that the examination causes change of the cardiovascular system and cardio rhythm. It is shown that the type of vegetative regulation determines the difference in the heart rate variability and hemodynamics parameters, as well as the structure of significant correlations between them.

Conclusion. The nature of the cardiovascular system's adjustment to exam stress depends on the dominant type of ANS. The analysis of the relationship of the studied indicators in students with different types of vegetative regulation suggests predictive significance of the initial vegetative tone assessment.

Keywords: autonomic status, heart rate, hemodynamics, students.

Введение

Современный учебный процесс предъявляет организму учащихся серьезные требования, связанные с необходимостью усваивать постоянно увеличивающийся объем воспринимаемой информации, получаемой при использовании компьютерных средств и телекоммуникационных сетей [1]. Проблема эмоционального напряжения особенно актуальна для

высшей школы [2,3]. Это сопровождается нагрузкой на все функциональные системы, в том числе и сердечно-сосудистую [4]. Вегетативная нервная система играет важную роль в модуляционных состояниях сердечно-сосудистой системы [5]. Эмоциональное состояние человека находит отражение как на центральном уровне, так и в периферических показателях вегетативной нервной системы, в частности со

стороны регуляции сердечного ритма [6, 7]. Работа системы кровообращения определяется взаимодействием симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС). Одним из объективных критериев оценки выраженности психоэмоционального напряжения является тип его вегетативного регулирования [8]. Для оценки функционального состояния организма студентов достаточно широко используются математические методы анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) [9].

Несмотря на многочисленные исследования, взаимодействие между функционированием сердечно-сосудистой системы, вегетативными механизмами регуляции и стрессовой нагрузкой требует дальнейшего изучения.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния экзаменационной ситуации на изменения гемодинамики и вариабельности сердечного ритма в зависимости от доминирующего типа АНС.

Материал и методы

В исследовании приняли участие практически здоровые испытуемые в возрасте от 17 до 22 лет, девушки – студентки Кировского медицинского университета (n=52). На всех этапах работы соблюдены этические принципы проведения исследований с участием человека. Легитимность исследования подтверждена решениями Локального этического комитета Кировского ГМУ Минздрава России. Все испытуемые предварительно были ознакомлены с содержанием физиологического обследования, получено информированное согласие на него. Антропометрическое обследование включало измерение роста и массы тела. Систолическое и диастолическое артериальное (САД и ДАД соответственно) и частота сердечных сокращений (ЧСС) измерены с помощью автоматического тонометра Omron 7051T (Япония). Традиционными расчетными методами определяли МОК, УОК, СИ, ОПСС. Среднее гемодинамическое артериальное давление (СрГД, мм рт. ст.) определяли по формуле $\text{СрГД} = \text{АДД} + (\text{ПД}/3)$. СрГД отражает уровень централизации регуляторных механизмов системы кровообращения, все временные значения давления в период одного сердечного цикла. Значение удельного сосудистого сопротивления (УПСС) рассчитывали по формуле Пуазейля: $[(\text{АДД} + 1/3\text{ПД}) \times 1330 \times 60] / \text{МО}$, где 1333 – коэффициент перевода в дини, 60 – число секунд в минуте. Величину удельного периферического сопротивления (УПС) рассчитывали по формуле: $\text{СрГД} / \text{СИ}$. Рассчитывали также вегетативный индекс Кердо по формуле: $\text{ВИ} = (1 - \text{ДАД} / \text{ЧСС})$, где ВИ – вегетативный индекс. ДАД – диастолическое артериальное давление. Известно, что при значениях $\text{ВИК} < 0$ вегетативная реактивность характеризуется как парасимпатикотония, при $\text{ВИК} > 0$ – симпатикотония, при $\text{ВИК} = 0$ как вегетативное равновесие [10].

Для оценки периферического кровотока и вариабельности сердечного ритма использовали пульсоксиметр «ЭЛОКС-01». Оценивали цифровой индекс перфузии, %, SDNN, мс – стандартное (среднеквадратичное) отклонение NN интервалов в выборке, HRV index – отношение общего числа NN-интервалов к количеству интервалов с наиболее часто встречающейся длительностью (амплитуда моды), СИМ – индекс активности симпатического звена вегетативной нервной системы, ПАР – индекс активности парасимпа-

тического звена вегетативной нервной системы.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием компьютерных пакетов Excel и Statistica Advanced 10 for Windows RU. Распределения количественных данных, отличных от нормального, описывались с указанием медианы и интерквартильного размаха в виде 25% и 75% процентилей, т.е. верхней границы 1-го и нижней границы 4-го квартилей. Разницу показателей в группах оценивали по критерию Манна – Уитни. Для установления связей между изучаемыми величинами применяли корреляционный анализ по Спирмену. Достоверность различий (p) во всех процедурах статистического анализа принимали менее 0,05. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$ ($p \leq 0,05 > 0,01$ – низкая статистическая значимость; $p \leq 0,01 > 0,001$ – статистическая значимость средней силы; $p \leq 0,001$ – высокая статистическая значимость).

Результаты и их обсуждение

Общим проявлением на стрессовое воздействие, каковым является ситуация экзамена, со стороны сердечно-сосудистой системы считается увеличение частоты сердечных сокращений [11]. Некоторые результаты описательной статистики по исследованным группам представлены в таблице 1. Анализ показателей гемодинамики по группам с различными типами вегетативной регуляции выявил значимые различия по частоте сердечных сокращений, более высокие у симпатотоников. Высокие значения ЧСС свидетельствуют о меньшей эффективности работы сердца, так как повышение ритма осуществляется за счет уменьшения общей паузы сердца и систолического объема крови. Причем если стресс вызван умственными нагрузками, то увеличивается и артериальное давление [11].

Как известно, интегральным показателем кровообращения, создающим эффективную перфузию, является систолическое артериальное давление [12]. Средние значения систолического артериального давления превышали общепринятый уровень оптимального АД, в соответствии с последними рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии [13]. Но в то же время оно значимо не отличалось в зависимости от доминирующего типа АНС (табл.1). Вместе с тем диастолическое артериальное давление было достоверно выше у лиц с ваготоническим типом регулирования. Отметим, что поддержание артериального давления на определенном уровне и его изменения являются результатом многих сложных нейрогуморальных взаимодействий [14].

Показатель ОПСС имеет наибольшее значение в группе с ваготоническим типом АНС. По-видимому, в группе ваготоников поддержание уровня АД осуществляется преимущественно за счет сосудистого компонента, на что указывают статистически значимо более высокие показатели ОПСС у обследуемых данной группы. Как известно, организм поддерживает в результате компенсаторно-приспособительной реакции такую величину АД, которая требуется для обеспечения должного кровотока [15].

Особого внимания заслуживает СрГД как гемодинамическая константа, позволяющая судить о соответствии между сердечным выбросом и состоянием сосудистого тонуса. У лиц с ваготоническим типом АНС наблюдается стабилизация данного пока-

зателя на относительно высоких цифрах – от 101,0 до 108,7 мм рт. ст. Увеличение СрГД у ваготоников может указывать на снижение пропускной способности капилляров. Повышение тонуса артерий (увеличение ОПСС) ухудшает микроциркуляцию, что проявляется в более низком индексе перфузии у лиц с ваготоническим типом АНС (табл.1).

Сердечный индекс (СИ), характеризующий отношение МОК к габаритным размерам тела, свидетельствует о преобладании гиперкинетического типа гемодинамики в среднем по всем группам испытуемых, но в большей степени он выражен в группе симпатотоников. У них также отмечались наивысшие значения ударного индекса (УИ), характеризующего соотношение УОК и площади тела. Таким образом, показатели УОК наряду с высокими показателями МОК, как в абсолютных, так и относительных вели-

чинах (СИ и УИ) наиболее выражены у лиц с доминированием симпатического отдела АНС.

Учитывая, что показатели variabilityности кардиоритма хорошо отражают состояние вегетативной нервной системы и позволяют оценивать общий уровень напряжения регуляторных систем кардиогемодинамики и организма в целом [16], мы провели оценку изменений важнейших его показателей. Нормальные значения SDNN в группе ваготоников позволяют говорить об отсутствии значимой активации высших контуров регуляции (т.е. отсутствии централизации управления). В то же время снижение SDNN в группе симпатотоников ниже 50 мс можно рассматривать как неблагоприятный фактор функционирования сердечно-сосудистой системы [17]. Среднегрупповые значения СИМ, ПАР и HRV индекса больше соответствовали эйтонии.

Таблица 1

Показатели гемодинамики и variabilityности сердечного ритма у студентов младших курсов во время экзаменов Me (P25–P75)

Показатель	симпатотоники (n=37)	ваготоники (n=15)	p*
АДС, мм рт. ст	130 (118–138)	131 (128–136)	0,76
АДД, мм рт. ст	85 (80–90)	91 (88–97)	0,022
ЧСС, уд/мин	104 (94–111)	83 (78–89)	0,000001
УОК, мл	58,6 (55–60,8)	53 (49–59,3)	0,033
СрГД, мм рт. ст	99 (96–105,67)	105,33 (101–108,67)	0,038
УИ, мл/м ²	43,69 (37,12–47,94)	38,66 (35,58–40)	0,023
МОК, мл/мин	5897,6 (5385,6–6328)	4558 (4108,8–4653)	0,00000
СИ, л/мин	4,1 (3,67–5,04)	3,27 (2,9–3,35)	0,000001
ДП, ус. ед	129,98 (118,3–152,22)	108,54 (102,18–120,9)	0,00011
УПСС, дин×с ⁻¹ ×см ⁻⁵ /м ²	23 (20–27,67)	33,63 (30,72–34,43)	0,000001
ИП, %	2,64 (0,93–3,7)	2,39 (1,1–3,5)	0,09
SDNN, мс	36 (28–49)	56 (40–66)	0,0018
HRV, ед	6 (5–7)	8 (5–9)	0,053
СИМ, ед	3 (2–5)	2 (1–2)	0,017
ПАР, ед	7 (5–12)	11 (10–15)	0,019

Примечание: n – количество испытуемых, p – различия между группами.

Установлено, что тип вегетативной регуляции определяет не только различия в значениях, но и структуре взаимосвязей показателей ВСР и гемодинамики (табл. 2). Отрицательная связь с высокой статистической значимостью выявлена между индексом перфузии с ЧСС у симпатотоников. По данным [18], увеличение ЧСС на 2,0 удара/ мин (5%), т. е. хронотропный эффект давал дополнительно к МОК только 80 мл/мин, а остальное увеличение его количества происходило за счет нарастания ОЦК (выход из депо, задержка жидкости, возможно Na, за счет почечного фактора) [18]. Таким образом, несмотря на увеличение ЧСС, фактический МОК существенно не увеличивается и одновременно не растет и перфузия. Это также подтверждается положительными связями индекса перфузии с ударным объемом крови в группах. Большее влияние на микроциркуляцию у ваготоников оказывает периферическое сосудистое сопротивление. На это указывают негативные связи высокой степени статистической значимости, индекса перфузии, как со средним гемодинамическим давлением, так и с ОПСС (табл. 2).

Среднеквадратическое отклонение интервалов RR (SDNN), отражающее сочетанное воздействие

как симпатической, так и парасимпатической иннервации [19], тесно коррелирует с HRV, СИМ и ПАР, но более тесные и значимые связи наблюдаются при симпатическом типе доминирования. У ваготоников также выявлена значимая отрицательная связь SDNN с МОК (табл. 2). В то же время определенная связь SDNN у симпатотоников выявлена с двойным произведением (ДП). Считается, что чем ниже ДП, тем выше максимальные возможности аэробного энергообеспечения и уровень соматического здоровья. HRV индекс имел значимую связь с двойным произведением и ВИК только у симпатотоников. СИМ имел сильные связи с пульсовым давлением у ваготоников и положительную связь с ЧСС у симпатотоников ($r=0,39, p=0,016$). Вопреки ожиданиям, выявились сильные отрицательные корреляционные связи ПАР с SDNN, HRV, ЧСС и ВИК у симпатотоников, в то же время у ваготоников была только взаимосвязь с SDNN.

Выявленный комплекс корреляционных взаимосвязей между показателями гемодинамики и variabilityности свидетельствует о том, что исходный тонус АНС определяет структуру этих взаимоотношений.

Корреляции параметров variability ритма сердца (BCP) и интегральных показателей гемодинамики у студентов во время экзаменационной сессии в зависимости от типа АНС

Показатель	Тип АНС			
	симпатотоники (n=37)		ваготоники (n=15)	
	r	p	r	p
ИП – ЧСС	-0,43	0,007	-0,44	0,09
ИП – УОК	0,30	0,075	0,49	0,07
ИП – СрГД	-0,76	0,007	-0,68	0,005
ИП – ОПСС	-0,98	0,005	-0,57	0,025
ИП – ДП	-0,26	0,1	-0,5	0,053
SDNN – HRVиндекс	0,73	0,0000	0,75	0,05
SDNN – SIM	-0,64	0,00002	-0,65	0,05
SDNN PAR	0,79	0,00005	0,55	0,031
SDNN – ЧСС	-0,43	0,0008	-0,14	0,61
SDNN – МОК	-0,14	0,4	-0,63	0,012
SDNN – ВИК	-0,33	0,047	-0,22	0,43
HRVиндекс-SDNN	0,73	0,00005	0,75	0,00013
HRVиндекс-SIM	-0,70	0,000001	-0,83	0,00015
HRVиндекс- PAR	0,72	0,0000005	0,26	0,35
HRVиндекс-ЧСС	-0,5	0,0015	0,147	0,59
HRVиндекс – ПД	0,057	0,73	-0,6	0,0018
HRVиндекс-ВИК	-0,38	0,018	0,07	0,80
HRVиндекс-ДП	-0,39	0,017	0,07	0,85
SIM – PAR	-0,46	0,05	-0,003	0,98
SIM -sdnn	-0,64	0,05	-0,65	0,0009
SIM -ВИК	0,34	0,039	-0,09	0,73
SIM -ПД	-0,161	0,34	0,6	0,018
PAR-SDNN	0,79	0,000005	0,56	0,031
PAR-HRV	0,73	0,00005	0,26	0,35
PAR-SIM	-0,46	0,0004	-0,003	0,98
PAR-ЧСС	-0,53	0,0007	-0,49	0,06
PAR-ВИК	-0,44	0,0007	-0,42	0,11

Выводы

1. Проведенные исследования выявили ряд моментов, свидетельствующих о различиях в перестройках показателей сердечно-сосудистой системы в экстремальной ситуации (экзамен) в зависимости от доминирующего типа АНС.

2. Экзаменационная ситуация у части студентов сопровождается выраженной активацией симпатического отдела АНС (высокие положительные значения ВИК), которая сопровождается выраженной тахикардией. Для другой части студентов характерно увеличение активности парасимпатического отдела (отрицательные значения ВИК), что проявляется существенным ростом диастолического артериального давления, указывающего на повышение сосудистого тонуса.

3. Доминирующий тип вегетативной регуляции не только определяет различия в параметрах variability ритма и гемодинамики на экзаменационный стресс, но и структуру значимых корреляционных связей между ними. При этом меньшее число корреляционных взаимосвязей между разными функциональными системами среди лиц с ваготоническим типом АНС, по всей видимости, может отражать их большую адаптивную пластичность и возможности более адекватных функциональных перестроек при действии экстремальных факторов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Зарипов В.Н., Баринаева М.О. Гемодинамические изменения церебрального кровотока под влиянием умственной нагрузки у студенток с разным типом темперамента // Вестник Ивановского государственного университета. Серия «Естественные, общественные науки». 2012. № 2. С. 14–22. [Zaripov V.N., Barinova M.O. Hemodynamic changes in cerebral blood flow under the influence of mental load in students with different types of temperament. *Vestnik Ivanovskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya «Estestvennye, obshhestvennye nauki»*. 2012;2:14–22 (In Russ.)]
2. Kreibig S.D. Autonomic nervous system activity in emotion: a review // *Biol. Psychol.* 2010. V. 84. № 3. P. 394.
3. Андреев Д.А., Нестеренко А.И., Васильев В.Н. Физиологическая, психологическая и профессиональная адаптация студентов в медицинских учебных заведениях // *Физиология человека*. 2007. Т. 33. № 4. С. 128–134. [Andreev D.A., Nesterenko A.I., Vasil'ev V.N. Physiological, psychological and

professional adaptation of students in medical schools. *Fiziologiya cheloveka*. 2007;33(4):128–134. (In Russ.)]

4. Алферова О.П., Осин А.Я. Особенности вегетативной регуляции и интегрированных показателей адаптированности сердца // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 2. С. 113–119. [Alferova O.P., Osin A.Ya. Features of vegetative regulation and integrated indicators of heart adaptation. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2012; 2:113-119. (In Russ.)]

5. Malpas S.C. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiol. Rev.* 2010; V. 90 (2): 513–519.

6. The handbook of stress science: biology, psychology, and health. Eds. R.J. Contrada, A. Baum. New York: Springer Pub., 2011. 676 p.

7. Oaten M., Cheng K. Academic examination stress impairs self_control. *J. Soc. Clin. Psychol.* 2005;24: 276–283.

8. Cardiac autonomic function measured by heart rate variability and turbulence in pre-hypertensive subjects. A. Erdem [et al]. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2013; 35, Issue 2: 102–107.

9. Ноздрачев А.Д., Щербатых Ю.В. Современные способы оценки функционального состояния автономной (вегетативной) нервной системы // Физиология человека. 2001. Т. 27. № 6. С. 95–112. [Nozdrachev A.D., SHHerbatyh Yu.V. Modern methods of assessing the functional state of the Autonomous (vegetative) nervous system. *Fiziologiya cheloveka*. 2001;27(6):95. (In Russ.)]

10. Аверьянова И. В., Максимов А. Л. Особенности морфофункциональных профилей и межсистемных взаимосвязей у юношей – уроженцев Севера с различным типом вегетативной регуляции // Экология человека. 2016. № 9. С. 21–29. [Aver'janova I.V., Maksimov A.L. Features of morphofunctional profiles and intersystem relationships in young men-natives of the North with different types of vegetative regulation. *Human Ecology*. 2016; 9: 21–29. (In Russ.)]

11. Hjortskov N., Rissen D., Blangsted A.K. et al. The effect of mental stress on heart rate variability and blood pressure during computer work. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2004; 92 (1–2): 84–86.

12. Горбунов, Н.П., Кузнецова О.Б., Дорофеева Л.Ю. Системный подход к оценке функционального состояния в процессе учебной деятельности // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2006. Т. 15. № 3–2. С. 55–56. [Gorbunov, N.P., Kuznetsova O.B., Dorofeeva L.Yu. Systematic approach to the assessment of the functional state in the process of educational activities. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoi*

akademicheskoi nauki. 2006;15(3–2):55–56. (In Russ.)]

13. Виллевалде С.В., Котовская Ю.В., Орлова Я.А. Рекомендации по ведению артериальной гипертонии Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертонии 2018 года. [Villeva'le de S.V., Kotovskaja Yu.V., Orlova Ya.A. Rekomendatsii po vedeniyu arterial'noi gipertonii Evropeiskogo obshhestva kardiologov i Evropeiskogo obshhestva po arterial'noi gipertonii 2018 goda. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.rgnkc.ru/novosti/new-novye-evropejskie-rekomendatsii-po-arterialnoj-gipertonii-2018-goda>. Ссылка активна на 10.06.2019.

14. Rabbia F., Silke B., Conterno A. et al. Assessment of cardiac autonomic modulation during adolescent obesity. *Obes Res.* 2003;11:541–53.

15. Агаджанян Н. А., Мишустин Ю. Н., Левкин С. Ф. Постоянное нарушение гомеостаза в виде хронической гипокapниемии как болезнетворный фактор. Самара, 2004. 56 с. [Agadzhanjan N. A., Mishustin JU. N., Levkin S. F. Postoyannoe narushenie gomeostaza v vide hronicheskoi gipokapniemii kak boleznetvornyi faktor. Samara, 2004. 56 p. (In Russ.)]

16. Баевский Р.М., Максимов А.Л., Берсенева А.П. Основы экологической валеологии человека. Магадан: СВНЦ ДВО РАН, 2001. 267 с. [Baevskij R.M., Maksimov A.L., Berseneva A.P. Osnovy ekologicheskoi valeologii cheloveka. Magadan: SVNC DVO RAN; 2001. 267 p. (In Russ.)]

17. Аверьянова И. В., Максимов А. Л. Особенности морфофункциональных профилей и межсистемных взаимосвязей у юношей – уроженцев Севера с различным типом вегетативной регуляции // Экология человека. 2016. № 9. С. 21–29. [Averyanova I.V., Maksimov A.L. Peculiarities of Morphofunctional Profiles and Intersystem Relations Observed in Young Male North-Born Residents with Different Types of Vegetative Regulation. *Human Ecology*. 2016;9:21–29. (In Russ.)]

18. Начкина Э. И. Ремоделирование сердца у больных артериальной гипертонией без нарушения углеводного обмена и при сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009. Т. 8. № 2. С. 39–45. [Nachkina JE.I. Remodeling of the heart in patients with arterial hypertension without carbohydrate metabolism disorders and in combination with type 2 diabetes mellitus. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2009; 8 (2):39–45. (In Russ.)]

19. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Введение в донозологическую диагностику. М.: Слово, 2008. 220 с. [Baevskij R.M., Berseneva A.P. Vvedenie v donozologicheskuyu diagnostiku. Moscow: Slovo; 2008. 220 p. (In Russ.)]

ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИИ И ХАРАКТЕРИСТИКИ СОВРЕМЕННЫХ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕНИЙ МИРНОГО ВРЕМЕНИ

¹Трухан А.П., ²Самохвалов И.М., ³Исаков В.Д., ³Яковенко О.О., ²Кураев П.И.

¹ГУ «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь», Минск, Беларусь (220123, г. Минск, пр. Машерова, 26), e-mail: aleksdoc@yandex.ru
²ФГББОУВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6)
³Санкт-Петербургское ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы», Санкт-Петербург, Россия (195067, г. Санкт-Петербург, Екатерининский пр., 10)

Цель: определить особенности используемого огнестрельного оружия и обстоятельств его применения в мегаполисе в мирное время, влияние этих факторов на тяжесть наносимых повреждений и потенциальную спасаемость раненых.

Ретроспективно проанализированы 220 судебно-медицинских экспертиз пострадавших с огнестрельными ранениями, проведенных в г. Санкт-Петербурге в 2016–2018 гг. Проанализирован вид огнестрельного оружия, причины и дистанция получения ранения, тяжесть повреждения (при помощи шкалы ВПХ-П (ОР)), причина летального исхода и время его наступления от момента получения травмы. Установлено, что наибольший удельный вес в структуре огнестрельных ранений мирного времени занимает огнестрельное оружие ограниченного поражения. Оно стало оружием выбора для незаконного применения его без цели убийства (при нападении с целью завладения имуществом – в 93,3%, при нападении из хулиганских побуждений – в 95,5%), в то время для самозащиты оно применялось только в 1% случаев. При изначальном намерении нанести летальную травму огнестрельное оружие ограниченного поражения по тяжести повреждения не уступает остальным видам огнестрельного оружия ($p>0,05$). Показатели «потенциально спасаемых» среди погибших на догоспитальном этапе при огнестрельных ранениях мирного времени составили 20,3%, что сопоставимо с показателями при боевой огнестрельной травме и при дорожно-транспортной травме.

Ключевые слова: огнестрельное оружие ограниченного поражения, огнестрельные ранения, раненые, мирное время.

PECULIARITIES OF ETHIOLOGY AND CHARACTERISTICS OF MODERN NON-MILITARY GUNSHOT WOUNDS

¹Trukhan A.P., ²Samokhvalov I.M., ³Isakov V.D., ³Yakovenko O.O., ²Kuraev P.I.

¹Main military clinical medical center, Minsk, Belarus (220123, Minsk, Masherova Av., 28), e-mail: aleksdoc@yandex.ru

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia (194044, Saint-Petersburg, Ac. Lebedeva St., 6)

³Bureau of Forensic Medical Examination, St. Petersburg, Russia (195067, Saint-Petersburg, Ekaterinensky Av., 10)

The objective is to identify the features of the used fire arm and the circumstances of its use in a metropolis in peaceful time, the influence of these factors on the severity of the damage and the potential saving of the wounded. 220 forensic examinations of victims with gunshot wounds conducted in St. Petersburg in 2016–2018 were retrospectively analyzed. The type of firearms, the causes and distance of getting injured, the severity of damage (using the VPH-P (OR) scale), the cause of death and the time of its onset from the moment of injury were analyzed. It has been established that the largest specific weight in the structure of peacetime gunshot wounds is occupied by firearms of limited damage.

It became the weapon of choice for illegal use without the purpose of murder (in an attack with the purpose of taking possession of property – in 93.3%, in case of assault from hooligan motives – in 95.5%), while it was used for self-defense only in 1% of cases. With the original intention to inflict a fatal injury, a firearm of limited damage in terms of the severity of the damage is not inferior to other types of firearms ($p>0.05$). The rates of «potentially saved» among those who died in the prehospital phase during peacetime gunshot wounds amounted to 20.3%, which is comparable to the rates for combat gunshot injuries and road traffic injuries.

Keywords: firearms of limited damage, gunshot wounds, wounded, peacetime.

Введение

Огнестрельные ранения прочно входят в хирургию повреждений мирного времени. Во всем мире отмечается увеличение встречаемости данной патологии в общей структуре травматизма [1, 2, 3]. Раз-

нообразии повреждений, встречаемость сочетанной травмы, необходимость применения специфических подходов в лечении – все это обуславливает постоянный интерес к проблеме огнестрельных ранений со стороны клиницистов и научных работников.

Ранее сотрудниками кафедры военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова проводился ряд исследований, посвященных современным огнестрельным ранениям мирного времени. В этих работах основное внимание было уделено травматическому оружию (нелетальному кинетическому оружию) [4]. Были проведены разносторонние исследования, посвященные в том числе баллистическим свойствам ранящих снарядов, клиническим аспектам лечения ранений из данного вида оружия. В то же время изменение законодательства Российской Федерации, появление термина «огнестрельное оружие ограниченного поражения» (ОООП), увеличение доступности его для населения, изменение криминогенной обстановки в стране потребовало проведения новых научных работ, направленных на выявление тенденций, прошедших с момента проведения предыдущих исследований, а также на рассмотрение ранее не изученных аспектов огнестрельных ранений мирного времени.

В частности, изученные ранее характеристики огнестрельных ранений из ОООП приведены без рассмотрения условий и намерений их применения, что односторонне раскрывает возможности данного вида оружия и связанные с этим медицинские аспекты устранения последствий его использования.

Еще одним из неизученных моментов огнестрельных ранений мирного времени является изучение факторов танатогенеза. Современным направлением исследования причин летальности на догоспитальном этапе является определение «потенциально спасаемых» раненых и пострадавших, т.е. тех, кто может быть спасен при условии более раннего начала оказания медицинской помощи и применения современных средств для ее оказания.

Все это обусловило необходимость проведения данной научной работы.

Цель: определить особенности используемого огнестрельного оружия и обстоятельств его применения в мегаполисе в мирное время, влияние этих факторов на тяжесть наносимых повреждений и потенциальную спасаемость погибших раненых.

Материал и методы

Работа основана на анализе 220 судебно-медицинских экспертиз пострадавших с огнестрельными ранениями, проведенных в г. Санкт-Петербурге в 2016–2018 гг. (211 (95,9%) мужчин, 9 (4,1%) женщин), из них 79 (35,9%) – умершие на месте получения ранения или на догоспитальном этапе, 20 (9,1%) – умершие в лечебных учреждениях, 121 (55,0%) – выписанные из лечебных учреждений.

Протоколы экспертиз представлены Санкт-Петербургским государственным бюджетным учреждением здравоохранения «Бюро судебно-медицинской экспертизы».

Аналізу подвергались следующие факторы: вид огнестрельного оружия, причины, дистанция получения ранения, тяжесть повреждения (при помощи шкалы ВПХ-П (ОР)), причины летальных исходов и сроки их наступления от момента получения ранения.

Результаты обрабатывали при помощи программ Microsoft Office Excel и Statistica 10,0. Использовали непараметрический критерий Пирсона (χ^2). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Прежде всего необходимо привести результаты о виде огнестрельного оружия, используемого для нанесения огнестрельных ранений (табл. 1).

Таблица 1

Виды огнестрельного оружия, используемого для нанесения огнестрельных ранений

Виды огнестрельного оружия	абс.	%
Огнестрельное оружие ограниченного поражения	131	59,5
Охотничье ружье	42	19,1
Нарезной пистолет	32	14,5
Сигнальный пистолет	4	1,8
Карабин	3	1,4
Винтовка Мосина	1	0,5
Монтажный (строительный) пистолет	1	0,5
Неизвестно	6	2,7
Итого	220	100,0

Как видно из таблицы, наиболее частым видом оружия, из которого наносилось ранение, было ОООП (59,%), на втором месте – охотничьи ружья (19,1%), на третьем – нарезные пистолеты (боевое оружие) – 14,5%. Это подтверждает наибольший удельный вес ОООП в этиологии огнестрельных ранений в условиях современных мегаполисов [5].

В таблице приведены причины получения пациентами огнестрельных ранений, основанные на изучении постановлений о назначении судебно-медицинской экспертизы и заключения эксперта, которые были объединены в следующие группы (табл. 2).

Таблица 2

Распределение причин получения огнестрельных ранений

Причины получения огнестрельных ранений	абс.	%
Суицидальная попытка	74	33,6
Нападение с целью убийства	35	15,9
Нападение с целью завладения имуществом	30	13,7
Нападение из хулиганских побуждений	66	30,0
Неосторожное обращение с оружием	7	3,2
Применение сотрудниками полиции	6	2,7
Применение с целью самозащиты	2	0,9
Итого	220	100,0

Как видно из таблицы, наиболее частой причиной получения ранений была суицидальная попытка (33,6%), почти с такой же частотой ранение наносилось из хулиганских побуждений (30,0%), в ходе внезапно возникшего конфликта на фоне личных неприязненных отношений. Обращает на себя внимание тот факт, что с целью самозащиты огнестрельное оружие применялось только в 2 случаях (0,9%).

Необходимо отдельно рассмотреть причины применения ОООП. При суицидальной попытке ОООП применялось в 27,0% (20 из 74), при нападении с целью убийства – в 34,3% (12 из 35), при нападении с целью завладения имуществом – в 93,3% (28 из 30), при нападении из хулиганских побуждений – в 95,5% (63 из 66). Таким образом, ОООП стало оружием выбора для незаконного применения его без цели убийства, в

то время как с целью самозащиты оно использовалось только 1 раз, что составило всего 0,8% от числа всех случаев его применения, а также в 3 случаях ООП применялось сотрудниками полиции.

Была оценена тяжесть полученных повреждений с помощью шкалы ВПХ-П (ОР). Общая выборка распределилась следующим образом: легкие повреждения (0,05–0,4 балла) – 40,0% (88), средней тяжести (0,5–0,9 балла) – 3,6% (8), тяжелые (1,0–12,0 баллов)

– 10,9% (24), крайне тяжелые (более 12,0 баллов) – 45,5% (100).

Учитывая преобладание ООП в общей структуре применяемого огнестрельного оружия, была оценена тяжесть повреждений при разделении раненых на 2 группы: 1 группа – ранения из ООП, 131 раненый; 2 группа – ранения не из ООП, 89 раненых. В таблице 3 представлено сравнение тяжести повреждений в анализируемых группах.

Таблица 3

Зависимость тяжести повреждений от вида огнестрельного оружия

Тяжесть повреждений	Ранения из ООП		Ранения не из ООП		Значимость	
	Абс.	%	Абс.	%	χ^2	p
Легкие	81	61,8	7	7,9	64,311	<0,001
Средней тяжести	8	6,1	0	0	не опр	
Тяжелые	14	10,7	10	11,2	0,016	0,899
Крайне тяжелые	28	21,4	72	80,9	75,735	<0,001
Итого	131	100,0	89	100,0		

Как видно из таблицы 3, существуют значимые различия в тяжести повреждений между группами: в 1 группе преобладают легкие повреждения (61,8%), во 2 группе преобладают крайне тяжелые повреждения (80,9%). Выявленные различия связаны с меньшей кинетической энергией ранящих снарядов ООП, которое по своему предназначению является

«нелетальным», что подтверждается и литературными данными. Однако, учитывая описанный выше различный выбор вида оружия в зависимости от цели его применения, в каждой группе была оценена тяжесть повреждения при применении оружия с целью убийства (суицидальные попытки, нападения с целью убийства) (табл. 4).

Таблица 4

Тяжесть повреждений при нанесении огнестрельного ранения с целью убийства

Тяжесть повреждений	Ранения из ООП		Ранения не из ООП		Значимость	
	Абс.	%	Абс.	%	χ^2	p
Легкие	1	3,1	2	2,6	0,024	0,879
Средней тяжести	2	6,2	0	0		
Тяжелые	4	12,5	6	7,8	0,601	0,439
Крайне тяжелые	25	78,2	69	89,6	2,513	0,113
Итого	32	100,0	77	100,0		

Статистически значимых различий между группами по тяжести повреждений при нанесении огнестрельного ранения с целью убийства выявлено не было. Таким образом, существующие различия в тяжести повреждения раненых связаны в первую очередь с целью применения огнестрельного оружия. При изначальном намерении нанести летальную травму (при неразрешенном законом «Об оружии» близком выстреле) ООП по тяжести повреждения не уступает остальным видам огнестрельного оружия.

Следующей задачей исследования стал комплексный анализ факторов танатогенеза. Среди 79 лиц, найденных убитыми на месте получения ранения или умершими на догоспитальном этапе, были определены «неспасаемые» и «потенциально спасаемые» раненые.

«Неспасаемые» раненые – это раненые, получившие повреждения, несовместимые с жизнью, а также повреждения, после которых смерть наступала в период от нескольких секунд до нескольких минут, что при проведении судебно-медицинской экспертизы подтверждалось отсутствием клеточной реакции в поврежденных тканях.

«Потенциально спасаемые» – это раненые с повреждением сосудов конечностей, с ранением головного мозга, внутренних органов без повреждения сердца и крупных кровеносных сосудов. Не мгновенное наступление смерти раненого в этих случаях

(от десятков минут до нескольких часов) подтверждалось наличием и выраженностью клеточной реакции в поврежденных тканях (отек, спазм единичных артерий, начальные проявления клеточной реакции в виде лейкостазов в просвете единичных сосудов).

В результате к «неспасаемым» были отнесены 63 из 79 раненых (79,7%), все они имели «крайне тяжелую» тяжесть повреждений. Наиболее часто (87,3%, 55 случаев) причиной смерти были несовместимые с жизнью повреждения (52 случая – разрушение и повреждение головного мозга, 2 случая – разрушение сердца, 1 случай – разрушение головного мозга и сердца). В 12,7% (8 случаев) причиной смерти была массивная кровопотеря, в 5 случаях она была обусловлена внутренним кровотечением, в 3 случаях – сочетанием наружного и внутреннего кровотечения. Источником кровотечения в 5 случаях было ранение сердца, в 1 – ранение крупных сосудов груди, в 1 – ранение брюшного отдела аорты, в 1 – ранение внутренних органов (печень и селезенка).

К «потенциально спасаемым» были отнесены 16 из 79 раненых (20,3%). «Тяжелые» повреждения имели 5 (31,3%), «крайне тяжелые» повреждения – 11 (68,7%). Из них 8 умерло от отека и дислокации головного мозга вследствие его повреждения, 1 – от отека спинного мозга в верхнешейном отделе, 7 раненых (43,8%) умерли от продолжающегося кровотечения, (от внутреннего – 4, наружного – 1, сочетания наружного и внутреннего – 2).

Этот показатель был сравнен с данными, полученными в других литературных источниках. Так, по данным И.М. Самохвалова и соавт. (2019), «потенциально спасаемыми» являлись 25,4% (137 из 540) раненых, погибших на поле боя в ходе вооруженного конфликта в Чеченской Республике (1994–1996 гг.) [6]. Полученные нами результаты (20,3%) статистически значимо не отличаются ($\chi^2=0,97$, $p=0,325$).

По данным Л.И. Дежурного и соавт. (2018), «потенциально спасаемыми» являлись 23,0% (23 из 100) погибших после дорожно-транспортных происшествий на догоспитальном этапе [6]. Полученные нами результаты (20,3%) также статистически значимо не различаются ($\chi^2=0,195$, $p=0,659$).

Таким образом, показатели «потенциально спасаемых» среди погибших на догоспитальном этапе при огнестрельных ранениях мирного времени сопоставимы с показателями при боевой огнестрельной травме и при наиболее распространенной травме мирного времени (дорожно-транспортной травме).

При этом, на наш взгляд, показатели «потенциально спасаемых» в изучаемой выборке обусловлены двумя взаимно уравновешивающими факторами. С одной стороны, у всех погибших на догоспитальном этапе ранения изначально наносились для совершения убийства (61 – суицидальная попытка, 18 – нападение с целью убийства). В большинстве случаев ранение наносилось «в упор» (82,3%; 65) или с ближнего расстояния (12,7%; 10), и только в 5,0% (4 случаях) – с дальнего расстояния. Таким образом, условия совершения выстрела должны максимально снижать число «потенциально спасаемых». С другой стороны, эти ранения, как правило, получали в изолированных от окружающих местах, что приводило к позднему обнаружению раненого, и даже при получении им нелетального ранения своевременное начало оказания медицинской помощи было затруднено. Так, в группе «потенциально спасаемых» были выявлены следующие сроки от смерти раненого до момента фиксации трупных явлений: от 1 до 3 часов – 6 человек, от 3 до 6 часов – 5 человек, от 6 до 24 часов – 3 человека, более суток – 2 человека. Следовательно, возможности медицинских работников по снижению летальности в данной группе раненых мирного времени были значительно снижены, так как в большинстве случаев не изменяются ни условия нанесения летального повреждения, ни место его совершения.

Выводы

Наибольший удельный вес в структуре огнестрельных ранений мирного времени занимает огнестрельное оружие ограниченного поражения, изначально предназначенное для самозащиты. Однако оно стало оружием выбора для незаконного применения его без цели убийства (удельный вес ООП при нападении с целью завладения имуществом – 93,3%,

удельный вес ООП при нападении из хулиганских побуждений – 95,5%). С целью самозащиты ООП использовалось в 1% от числа всех случаев его применения.

При изначальном намерении нанести летальную травму огнестрельное оружие ограниченного поражения по тяжести повреждения не уступает остальным видам огнестрельного оружия ($p>0,05$).

Показатели «потенциально спасаемых» среди погибших на догоспитальном этапе при огнестрельных ранениях мирного времени составили 20,3%, что сопоставимо с показателями при боевой огнестрельной травме и при дорожно-транспортной травме.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Karaca M.A., Kartal N.D., Erbil B., et al. Evaluation of gunshot wounds in the emergency department. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2015;21(4):248–255. doi: 10.5505/tjtes.2015.64495.
2. Foran C.P., Clark D.H., Henry R., et al. Current burden of gunshot wound injuries at two Los Angeles county level I trauma centers. *J Am Coll Surg.* 2019;229(2):141–149. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.02.048.
3. Fowler K.A., Dahlberg L.L., Haileyesus T., Annet J.L. Firearm injuries in the United States. *Prev Med.* 2015;79:5–14. doi: 10.1016/j.ypmed.2015.06.002.
4. Парфенов В.Е., Самохвалов И.М. Ранения нелетальным кинетическим оружием. Руководство для врачей. СПб: Элби, 2013. 224 с. [Parfenov V.E., Samokhvalov I.M. Raneniya neletalnym kineticheskim oruzhiem. Guide for doctors. St. Petersburg: ELBI; 2013. 224 p. (In Russ.)]
5. Бадалов В.И., Жуманазаров Б.Я., Озеретковский Л.Б., и др. Особенности современных огнестрельных ранений мирного времени в условиях крупного города // Скорая медицинская помощь. 2016. № 2. С. 49–56. [Badalov V.I., Zhumanazarov B.J., Ozeretskivsky L.B., et al. Features of peaceful time modern gunshot wounds in the big city. *Skoraya meditsinskaya pomoshch'*. 2016;2:49–56. (In Russ.)]
6. Самохвалов И.М., Гончаров А.В., Чирский В.С., и др. «Потенциально спасаемые» раненые – резерв снижения догоспитальной летальности при ранениях и травмах // Скорая медицинская помощь. 2019. № 3. С. 10–16. [Samokhvalov I.M., Goncharov A.V., Chirskij V.S., et al. “Potentially survivable” casualties – reserve to reduce pre-hospital lethality in injuries and traumas. *Skoraya meditsinskaya pomoshch'*. 2019;3:10–16. (In Russ.)]

ВОЗДЕЙСТВИЕ МЕЛКОГРАНУЛИРОВАННОГО НИКЕЛИДА ТИТАНА НА ОРГАНИЗМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЖИВОТНОГО

Трушин П.В., Чикинёв Ю.В., Штофин С.Г., Носов В.Ю.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52), e-mail:tpv1974@rambler.ru

Мелкогранулированный никелид титана можно использовать для замещения дефектов твердых и мягких тканей организма, выполняя при этом определенные функции конкретных тканей, то есть для длительного пребывания в организме.

Цель исследования: изучение и оценка вероятности токсического воздействия мелкогранулированного никелида титана на экспериментальных животных при парентеральном введении.

Для этого проанализированы результаты экспериментального исследования: 20 лабораторным животным (крысы) парентерально был введен мелкогранулированный никелид титана, 10 лабораторным животным (крысы) парентерально был введен раствор 0,9% NaCl.

Было продемонстрировано, что мелкогранулированный никелид титана не обладает токсическим воздействием на организм при парентеральном введении в ткани. Таким образом, применение биосовместимого мелкогранулированного никелида титана не оказывает токсического воздействия на организм при парентеральном введении.

Ключевые слова: никелид титана, токсическое воздействие, эксперимент.

EFFECT OF FINE TITANIUM NICKELIDE ON THE BODY OF EXPERIMENTAL ANIMALS

Trushin P.V., Chikinev Yu.V., Shtofin S.G., Nosov V.Yu.

Novosibirsk State Medical University, (630091, Novosibirsk, Krasny Prospekt, 52), e-mail:tpv1974@rambler.ru

Fine-grained titanium nickelide can be used to replace defects in hard and soft tissues of the body, while performing certain functions of specific tissues, i.e. for a long stay in the body.

The purpose is to study and evaluate the likelihood of the toxic effect of medically granular titanium nickelide on experimental animals after parenteral administration.

For this purpose, the results of an experimental study were analyzed: 20 laboratory animals (rats) were injected parenterally with fine-grained titanium nickelide, 10 laboratory animals (rats) were parenterally injected with solution of 0.9% NaCl.

It has been demonstrated that fine-grained titanium nickelide does not have a toxic effect on the body when administered parenterally into tissues. Thus, the use of biocompatible fine-grained titanium nickelide does not have a toxic effect on the body when administered parenterally.

Keywords: titanium nickelide, toxic effects, experiment.

Введение

Заболевания опорно-двигательного аппарата, которые в процессе развития и лечения приводят к формированию остаточных полостей, проявляются не только местными признаками, но и изменениями со стороны всего организма. Наиболее распространенными нозологиями, в ходе лечения которых формируются костные полости, являются хронический гематогенный остеомиелит и дистрофические костные кисты.

Если все заболевания органов опоры взять за 100%, то на долю хронического остеомиелита придется около 6,5%. Также хронический остеомиелит занимает одно из лидирующих мест в качестве осложнения при хирургическом лечении переломов костей [1, 2]. Учитывая, что средний возраст больных очень часто составляет 30–40 лет, это является не только медицинской, но и социальной проблемой. В настоящее время нет общих критериев, которые бы оценили успешность способов лечения хронического остеомиелита, в части ликвидации остеомиелитических костных полостей [2].

Дистрофические костные кисты являются проявлением диспластических процессов детского и юношеского возраста [3, 4]. Искривление оси конечности, замедление роста кости в длину, патологические переломы являются местными проявлениями заболевания. От своевременной и правильной хирургической тактики лечения зависит прогноз заболевания и профилактика осложнений [5].

Все это заставляет вести активный поиск усовершенствования методов пластического замещения остаточных костных полостей. В последние десятилетия разработан новый класс пористых сверхэластичных материалов на основе никелида титана [6, 7].

Цель: изучение и оценка вероятности токсического воздействия мелкогранулированного никелида титана на экспериментальных животных при парентеральном введении.

Материал и методы

Для реализации поставленной цели проанализированы результаты экспериментального исследования 30 белых крыс – самок линии Вистар с массой

тела 180–220 граммов, полученных из вивария Центральной научно-исследовательской лаборатории Новосибирского государственного медицинского университета.

Опыт осуществлен на 30 животных. Животные были разделены на 2 группы: опытная – 20 крыс и контрольная – 5 крыс.

В группе контроля, под эфирным наркозом, в мышечный массив бедра левой задней лапы крысы инъекционным способом вводили 2,0 мл 0,9% раствора NaCl.

В опытной группе, под эфирным наркозом, в мышечный массив бедра левой задней лапы крысы инъекционным способом вводили 2,0 мл раствора, состоящего из 0,9% NaCl и 0,1 см³ мелкогранулированного никелида титана – ингредиенты смешивались до получения однородной смеси.

С учетом того, что при парентеральном токсическом воздействии на организм одной из первых реагирует печень, произведена оценка биохимических показателей крови, характеризующих функцию печени. Определялись следующие биохимические показатели: общий белок, альбумин, уровень креати-

нина, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программ Primer of Biostatistics 4.03 и SPSS 11.0. Описательная статистика полученных результатов представлена для количественных признаков в виде средних арифметических (М) и средних отклонений (σ). Для выявления различий между группами количественных переменных нормального распределения использовали t-критерий Стьюдента. За статистически значимый принимали уровень достоверности $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Вывод животных их эксперимента осуществлялся на 7 и 14 сутки от начала исследования. Процедура вывода осуществлялась путем декапитации, под эфирным наркозом. После декапитации кровь из сосудов шеи собиралась в пробирку и подвергалась биохимическому анализу.

Данные биохимического исследования, проведенного через 7 суток от начала эксперимента, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Данные биохимических показателей крови крыс, выведенных из эксперимента на 7 сутки

Биохимический показатель	Данные в опытной группе животных (n = 10)	Данные в контрольной группе животных (n = 5)	$p_1 - p_2$
Общий белок, г/л	72,6±2,2	70,9±1,5	$\geq 0,05$
Альбумин, г/л	35,4±1,4	32,4±2,0	$\geq 0,05$
Билирубин, мкмоль/л	19,1±5,3	13,5±0,6	$\geq 0,05$
АЛТ, ед/л	14,4±2,6	13,7±1,4	$\geq 0,05$
АСТ, ед/л	25,4±7	28,7±1,7	$\geq 0,05$
Креатинин, мкмоль/л	134,5±2,9	132,1±2,1	$\geq 0,05$

Анализируя полученные результаты, видно: уровень общего белка в опытной группе составил 72,6±2,2 г/л, а в группе контроля – 70,9±1,5 г/л, что достоверно не различалось ($p \geq 0,05$); уровень альбумина в опытной группе составил 35,4±1,4 г/л, а в группе контроля – 32,4±2,0 г/л, что достоверно не различалось ($p \geq 0,05$); уровень билирубина в опытной группе составил 19,1±5,3 мкмоль/л, а в группе контроля – 13,5±0,6 мкмоль/л, что достоверно не имело различий ($p \geq 0,05$); уровень креатинина в опытной группе составил 134,5±2,9 мкмоль/л, а в группе кон-

троля – 132,1±2,1 мкмоль/л, что достоверно не имело различий ($p \geq 0,05$); показатели АЛТ в опытной группе составили 14,4±2,6, а в группе контроля – 13,7±1,4, что не имело статистически значимого различия ($p \geq 0,05$); показатели АСТ в опытной группе составили 25,4±7, а в группе контроля – 28,7±1,7, что достоверно не имело различий ($p \geq 0,05$);

Данные биохимического исследования, проведенного через 14 суток от начала эксперимента, представлены в таблице 2.

Таблица 2

Данные биохимических показателей крови крыс, выведенных из эксперимента на 14 сутки

Биохимический показатель	Данные в опытной группе животных (n = 10)	Данные в контрольной группе животных (n = 5)	$p_1 - p_2$
Общий белок, г/л	69,1±1,6	70,0±0,0	$\geq 0,05$
Альбумин, г/л	40,2±2,5	33,2±2,2	$\geq 0,05$
Билирубин, мкмоль/л	8,9±0,7	5,5±0,6	$\geq 0,05$
АЛТ, ед/л	21,9±4,4	19,1±0,8	$\geq 0,05$
АСТ, ед/л	32,4±3,2	23,1±3,0	$\geq 0,05$
Креатинин, мкмоль/л	133,3±4,1	133,3±2,1	$\geq 0,05$

Проведя анализ вышеизложенных результатов видно, что: уровень общего белка в опытной группе составил 69,1±1,6 г/л, а в группе контроля – 70,0±0,0 г/л, что достоверно не различалось ($p \geq 0,05$); уровень альбумина в опытной группе составил 40,2±2,5 г/л, а в группе контроля – 33,2±2,2 г/л, что достоверно не различалось ($p \geq 0,05$); уровень билирубина в опыт-

ной группе составил 8,9±0,7 мкмоль/л, а в группе контроля – 5,5±0,6 мкмоль/л, что достоверно не имело различий ($p \geq 0,05$); уровень креатинина в опытной группе составил 133,3±4,1 мкмоль/л, а в группе контроля – 133,3±2,1 мкмоль/л, что достоверно не имело различий ($p \geq 0,05$); показатели АЛТ в опытной группе составили 21,9±4,4, а в группе контроля –

19,1±0,8, что не имело статистически значимого различия ($p \geq 0,05$); показатели АСТ в опытной группе составили 32,4±3,2, а в группе контроля – 23,1±3,0, что достоверно не имело различий ($p \geq 0,05$);

В качестве биохимических показателей оценивался уровень общего белка, альбумина, билирубина, креатинина, АЛТ, АСТ. Данные биохимические маркеры были выбраны как показатели, которые оценивают функцию печени, так как при токсическом воздействии на организм печень является одним из первых органов, который реагирует на действие токсинов. Полученные данные таблиц 1 и 2 показывают, что биохимические показатели крови экспериментальных животных, выведенных из эксперимента через 7 и 14 дней от момента введения взвеси мелкогранулированного никелида титана, статистически значимо не отличались от показателей крови крыс контрольной группы. Следовательно, мелкогранулированный никелид титана не обладает токсическим воздействием на организм при парентеральном введении в ткани.

Заключение

Проведенные исследования показали, что применение биосовместимого мелкогранулированного никелида титана не оказывает токсического воздействия на организм при парентеральном введении. Следовательно, пористый никелид титана в гранулах является перспективным материалом, который может применяться при различных патологиях человеческого организма, не оказывая отрицательных резорбционных свойств.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Гостищев В.К. Основные принципы этиотропной терапии хронического остеомиелита // Хирургия. 1999. № 9. С. 38–42. [Gostishchev V. K. The basic principles of etiotropic therapy of chronic osteomyelitis. *Surgery*. 1999;9:38–42 (In Russ.)]

2. Никитин Г.Д., Рак А.В., Линник С.А., Николаев В.Ф., Никитин Д.Г. Костная и мышечно-костная пластика при лечении хронического остеомиелита и гнойных ложных суставов. СПб., 2002. [Nikitin G.D., Rak A.V., Linnik S.A., Nikolayev V.F., Nikitin D.G. *Kostnaya i myshechno-kostnaya plastika pri lechenii khronicheskogo osteomyelita i gnoynykh lozhnykh sustavov*. St-Petersburg, 2002. (In Russ.)]

3. Биосовместимые материалы с памятью формы и новые технологии в медицине / Под ред. проф. В.Э. Гюнтера. Томск: Изд-во «НПП МИЦ», 2014. 342 с. [Gunter V.E., editor. *Biosovmestimye materialy s pamyat'yu formy i novye tekhnologii v meditsine*. Tomsk: NPP MITS; 2014. 342 p. (In Russ.)]

4. Ревелл П.А. Патология кости. М.: Медицина, 1993. 367 с. [Revell P.A. *Patologiya kosti*. Moscow: Meditsina; 1993. 367 p. (In Russ.)]

5. Ходоренко В.Н., Моногенов А.Н., Гюнтер В.Э. Проницаемость медицинских пористых сплавов на основе никелида титана // Материалы Международной конференции «Новые материалы в медицине». Красноярск, 2000. С. 12–13. [Khodorenko V.N., Monogenov A.N., Gunter V.E. *Pronitsaemost' meditsinskikh poristyx splavov na osnove nikelida titana*. (Conference proceedings) *Mezhdunarodnaya konferentsiya «Novye materialy v meditsine»*. Krasnoyarsk, 2000. P. 12–13. (In Russ.)]

6. Радкевич А.А., Ходоренко В.Н., Гюнтер В.Э. Репаративный остеогенез в костных дефектах после замещения мелкогранулированным пористым никелидом титана // Имплантаты с памятью формы. 2005. № 1–2. С. 30–34. [Radkevich A.A., Khodorenko V.N., Gunter V.E. *Reparative osteogenesis in bone defects after substitution with finely granulated porous titanium nickelide*. *Implants with shape memory*. 2005;(1–2):30–34. (In Russ.)]

7. Cripps M., Shirliff M. E., Mader J. T. The treatment of osteomyelitis with hydroxyapatite antibiotic implant in a rabbit model. 8th Intersc. Conf. Antimicrobial Agents Chemother. San Diego, 1998. P. 324–329.

УДК 616.314-089.87

DOI 10.24411/2220-7880-2020-10129

ВЛИЯНИЕ МАКРО- И МИКРОСТРУКТУРЫ ПОВЕРХНОСТИ ИМПЛАНТАТОВ НА ПРОЦЕССЫ ОСТЕОИНТЕГРАЦИИ И СТАБИЛИЗАЦИИ

¹Гришин П.Г., ¹Калинникова Е.А., ²Савранский Ф.З., ³Чигарина С.Е., ³Хайкин М.Б.

¹ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, Россия (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49), e-mail: rector@kgmu.kcn.ru

²Иерусалимский университет (Гора Скопус, Иерусалим, Израиль)

³ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия (443099, Самарская область, г. Самара, ул. Чапаевская, 89)

Цель исследования: изучить динамику степени влияния макро- и микроструктуры поверхности имплантатов на процессы остеointegrации и стабильности, сопоставив данные гистологических исследований, периостометрии и частотно-резонансного тестирования.

В настоящей статье представлены результаты частотно-резонансного анализа, периостометрии и гистологического исследования динамики процесса стабилизации и остеointegrации при использовании дентальных имплантатов с различной макро- и микроструктурой поверхности в эксперименте на

животных. Результаты исследования выявили определенную корреляцию между видом поверхности имплантата и временем его адаптации в разные периоды эксперимента. Полученные данные соответствовали критериям положительной стабилизации и остеоинтеграции имплантатов с микроструктурой поверхности HST, SLA и RBM.

При использовании имплантатов с поверхностью HST процесс остеоинтеграции протекает более четко, а костная стенка лунки в большей степени компактизируется, что свидетельствует об ускоренном и успешном процессе остеоинтеграции.

Ключевые слова: частотно-резонансный анализ, периотестометрия, остеоинтеграция, стабильность, гистология, коллагеновые волокна, трабекулы, костная ткань.

THE INFLUENCE OF THE MACRO- AND MICROSTRUCTURE OF THE IMPLANT SURFACE ON THE PROCESSES OF OSSEOINTEGRATION AND STABILIZATION.

¹Grishin P. G., ¹Kalinnikova E. A., ²Savransky F.Z., ³Chigarina S.E., ³Khaikin M.B.

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia (420012, Kazan, Butlerov St., 49), e-mail: rector@kgmu.kcn.ru

²University of Jerusalem, Jerusalem, Israel

³Samara State Medical University, Samara, Russia (443099, Samara, Chapaevskaya St., 89)

The objective is to study the dynamics in the degree of influence of the macro-, microstructure of the implant surface on the processes of osseointegration and stability, comparing the data of histological studies, periostometry and frequency-resonance testing.

This article presents the results of frequency resonance analysis, periostometry and histological studies of the dynamics of the stabilization and osseointegration process when using dental implants with different macro-microstructure in an animal experiment.

The results of the study revealed a definite correlation between the type of implant surface and its adaptation time at different periods of the experiment. The data obtained met the criteria for positive stabilization and osseointegration of implants with the surface microstructure of HST, SLA, and RBM.

When using implants with an HST surface, the process of osseointegration proceeds more clearly, and the bone wall of the hole gets more compacted, which indicates an accelerated and successful process of osseointegration.

Keywords: Frequency resonance analysis, periostometry, osseointegration, stability, histology, collagen fibers, trabeculae, bone tissue.

Введение

Ключом к эффективности и безопасности имплантационной системы являются долгосрочные мультицентровые исследования. Даже незначительные изменения системы могут сильно повлиять на ее эффективность. Изменяются способы обработки поверхностей имплантатов, например: микропескоструйное, что способствует селективной репопуляции определенных тканей на имплантате [1–5]. Литературные данные убедительно свидетельствуют о доминирующей роли микроструктуры поверхности имплантата на процессы остеоинтеграции и долговременности его функционирования [6–8]. В то же время точная роль топографии поверхности, химической микроструктуры на процессы стабильности и остеоинтеграции имплантата изучена недостаточно и не до конца раскрыта. Следует отметить, что полученные результаты как экспериментальных, так и клинических исследований процессов остеоинтеграции имплантатов с различными характеристиками поверхности весьма противоречивы [9–13].

Цель исследования: изучить динамику степени влияния макро- микроструктуры поверхности имплантатов на процессы остеоинтеграции и стабильности, сопоставив данные гистологических исследований, периотестометрии и частотно-резонансного тестирования.

Материал и методы

Исследование проведено на 7 вьетнамских вислобрюхих свиньях в возрасте от 1 года, массой тела

до 30 кг. Морфофункциональные характеристики челюстей этой породы позволяют использовать их для проведения экспериментов в стоматологии. Исследование проводилось в соответствии с необходимыми нормативными актами (Хельсинкской декларацией 2000 г. о гуманном отношении к животным и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных»). (Приказ Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977).

Экспериментальные животные содержались в стандартных условиях (12-часовой период освещения, температура 15–18°C, влажность 50–70%) на обычном рационе кормления. Операции проводились в клинике с соблюдением асептики и антисептики. В качестве наркоза применяли ксиланит – 1мл на 10 кг в/м, через 15 минут вводился телазол (100 мг, разведенный на 10 мл 0,9% раствора NaCl) – 1 мл на 30 кг веса. Также использовалась местная анестезия убистезином – 1,7 мл. Под наркозом у подопытных животных удалялись премолары как на верхней, так и на нижней челюсти, после чего устанавливались внутрикостные имплантаты в количестве 8 штук каждому животному. Имплантаты с различной макро-микроструктурой поверхности (SLA, RBM, HST) имплантационных систем Humana Dental, Adin, Sungran, Gin Biomed, Osstem и Iterum устанавливали методом непосредственной и отсроченной имплантации. Накладывались швы, после операции назначалось НПВС (кеторолак, 10 мг) в течение 5 дней, вместе с кормом, 2 раза в день. На разных сроках эксперимента с помощью приборов «Osstell mentor» «Periotest»

и рентгенологическим методом определяли стабильность внутрикостных имплантатов, а также оценивали степень их остеоинтеграции.

Животных выводили из эксперимента передозировкой наркотика через 2 недели (1 животное), через 4 недели (2 животных) и через 8 недель (2 животных), через 12 недель (2 животных). Макропрепараты челюстей мини-свиней исследовали после распиливания на блоки и извлечения имплантатов. Нами всего было изучено 56 альвеолярных лунок с окружающими мягкими и костной тканями. После соответствующей фиксации в 12% нейтральном формалине и четырехмесячной декальцинацией в 10% растворе трилона Б изготавливались срезы, которые окрашивались гематоксилином и эозином и пиррофуксином по Ван Гизону. На разных сроках эксперимента приборами Osstell Mentor и Periotest оценивали степень стабильности и остеоинтеграции имплантатов. Каждый из используемых приборов позволил получить количественную оценку прочности фиксации дентальных имплантатов и степени остеоинтеграционного процесса.

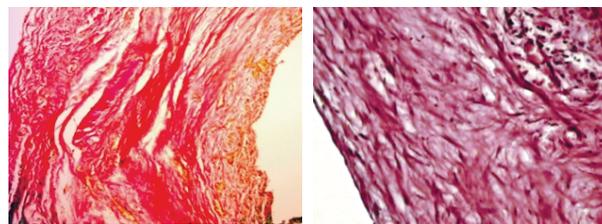
Полученные данные статистически обработаны с помощью компьютерной программы SPSS. Для всех изученных признаков принята модель нормального распределения, в рамках которой произведены вычисления и оценки всех статистических показателей.

Результаты исследования

Гистологические исследования через 2 недели после проведения имплантации не выявили существенных различий в процессе заживления и образования фиброзной капсулы вокруг имплантатов с поверхностями HST, SLA и RBM. В этот срок эксперимента вокруг имплантата происходит образование грубоволокнистой соединительной ткани. Соединительнотканная прослойка между имплантатом и костью очень широкая с высокой клеточностью, в том числе с примесью микрофагальных элементов и ангиоматозом. Коллагеновые волокна и веретенообразные фибробласты вблизи внутренней поверхности расположены циркулярно. При этом плотные пучки коллагена отсутствуют (рис. 1).

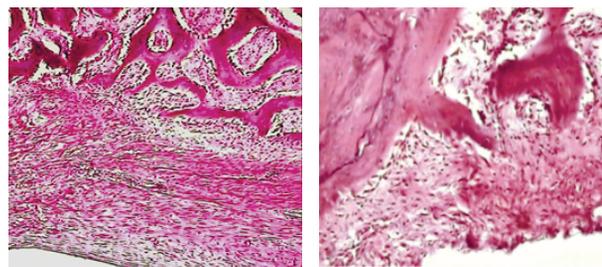
Через месяц после проведения имплантации вокруг имплантата происходит образование фиброзной капсулы, сочетающееся с образованием новых трабекул. Плотная фиброзная капсула в верхней части альвеолярной лунки в области шейки выстлана тонким эпителиальным пластом. Соединительнотканная прослойка между имплантатом и костью средней ширины с умеренным количеством клеточных элемен-

тов, главным образом фибробластов с развитыми фибриллярными структурами. Коллагеновые волокна образуют пучки с участками разволокнения. Тонкая фиброзная капсула отделяет имплантат от новообразованной губчатой кости (рис. 2).



а. б.

Рис. 1. 2 недели после имплантации. Широкая соединительнотканная прослойка с большим количеством клеток. Плотные пучки коллагена отсутствуют. а) Окраска гематоксилином и эозином. б) по Ван Гизону. Ув. $\times 250$.



а. б.

Рис. 2. 1 месяц после имплантации. Соединительнотканная капсула состоит из зрелой фиброзной ткани. Видны линии склеивания. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 250$.

Как показали наши исследования, после 30 дней установки имплантатов с инновационной поверхностью HST средний показатель стабильности ISQ, полученный в результате частотно-резонансного анализа, составил $73,2 \pm 4,6$. Через 2 месяца отмечено увеличение этого показателя до $79,4 \pm 3,5$. На третьем месяце коэффициент стабильности ISQ составил $97,2 \pm 5,5$. Статистически значимая корреляция выявлена между видом поверхности и значениями коэффициента стабильности ISQ и показателем остеоинтеграции PTV (табл. 1).

Таблица 1

Средние значения коэффициента стабильности имплантатов с поверхностью HST, SLA и RBM

Поверхность	2 недели – 1 свинья = 8 имплантатов	4 недели – 2 свиньи = 16 имплантатов	8 недель – 2 свиньи = 16 имплантатов	12 недель – 2 свиньи = 16 имплантатов
HST	$73,2 \pm 4,6$	$79,2 \pm 4,6$	$79,5 \pm 3,1$	$98,2 \pm 5,5$
SLA	$72,1 \pm 3,2$	$76,3 \pm 3,4$	$79,1 \pm 4,7$	$97,3 \pm 4,7$
RBM	$70,3 \pm 4,3$	$76,9 \pm 2,4$	$78,2 \pm 5,3$	$96,4 \pm 3,6$

Согласно оценки частотно-резонансного анализа микроструктура поверхности играет важную роль в стабильности и остеоинтеграции имплантатов в раннем и послеоперационном периоде. Так, имплантаты с поверхностью HST достигают высокого крутящего момента ($30-45\text{H}/\text{см}$) и высокого начального значения ISQ ($79,8 \pm 1,49$). При сопоставлении значений ко-

эффициента стабильности ISQ – $81,23 \pm 1,37$ (Humana Dental, HST), ISQ – $76,1 \pm 1,57$ (Gin Biomed, SLA) ISQ – $73 \pm 2,34$ (Adin, RBM) выявлена достоверная связь между видом поверхности имплантата и временем его адаптации в определенные периоды эксперимента (рис. 3).

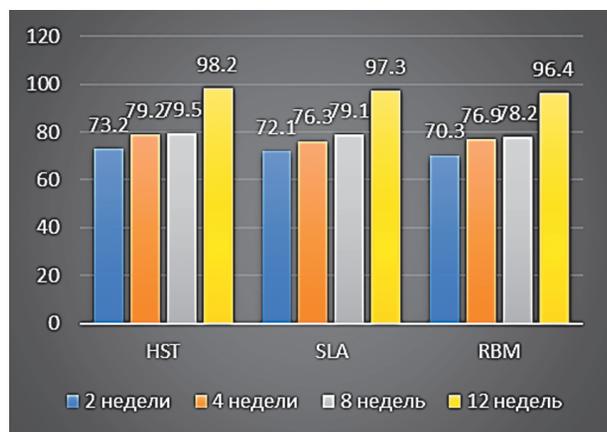


Рис. 3. Диаграмма средних значений коэффициентов стабильности с поверхностью HST, SLA и RBM.

Полученные результаты частотно-резонансного анализа согласуются с данными гистологических исследований и периотестометрии. Так, при использовании имплантатов разных имплантационных систем и поверхностей на всех этапах эксперимента, за редким исключением, выявлены низкие показатели PTV, что свидетельствует об успешной остеоинтеграции. На этапе двух месяцев с момента начала эксперимента в пришеечной части имплантата по ходу его стержня происходит врастание тонкого эпителиального слоя из эпителия десны, приводящее к образованию физиологического кармана небольших размеров, а также формируется фиброзная капсула вокруг имплантата. Соединительнотканная прослойка средней ширины имеет грубоволокнистое строение, клеточных элементов немного, это зрелые фибробласты. Тканевая реакция такого типа свидетельствует о биоинертности использованных титановых имплантатов с инновационной поверхностью HST компании Humana Dental. Особенностью данного периода процесса остеоинтеграции имплантатов с поверхностями HST, SLA и RBM является формирование новообразованных костных балок с фиброзной тканью между ними (рис. 4).

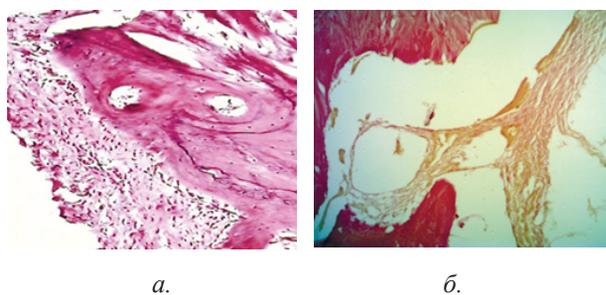


Рис. 4. Два месяца после имплантации. Активное новообразование костных балок разной степени зрелости. Окраска а) гематоксилином и эозином. б) по Ван Гизону. Ув. × 250.

Определенный интерес представляет сравнение данных изучения стабильности и остеоинтеграции имплантатов с разной микроструктурой поверхности в зависимости от срока проведения имплантации. При сопоставлении полученных результатов средние значения коэффициента стабильности и показателя остеоинтеграции у имплантатов с поверхностью в начале эксперимента составили $72,40 \pm 7,12$ и $-2,5$. С поверх-

ностью SLA и RBM соответственно $72,1 \pm 3,2$ и $-1,9$, $70,3 \pm 4,3$ и $-2,4$. В дальнейшем отмечено увеличение этих показателей: через месяц значения коэффициентов стабильности и остеоинтеграции у имплантатов с поверхностью составили ISQ – $79,2 \pm 4,6$, PTV – $1,6$; через два месяца с ISQ – $79,5 \pm 3,1$, PTV – $-1,3$; через три месяца соответственно ISQ был равен $98,2 \pm 5,5$, PTV – $-1,1$ ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция увеличения этих показателей выявлена при использовании имплантатов с поверхностью SLA и RBM. Так, показатели стабильности и остеоинтеграции имплантатов с поверхностью SLA через месяц с момента начала эксперимента составили ISQ $-76,3 \pm 3,4$, PTV – $-2,1$; через два месяца соответственно ISQ $-79,1 \pm 4,7$, PTV – $-2,3$; через три месяца ISQ и PTV составили $97,3 \pm 4,7$ и $-1,9$. Выявленная закономерность сохранилась при использовании имплантатов с поверхностью RBM: через месяц ISQ $-70,3 \pm 4,3$, PTV – $-2,3$; два месяца ISQ $-78,2 \pm 5,3$, PTV – $-3,1$ и три месяца соответственно ISQ $-96,4 \pm 3,6$, PTV – $-1,9$ ($p < 0,001$). (рис. 5).

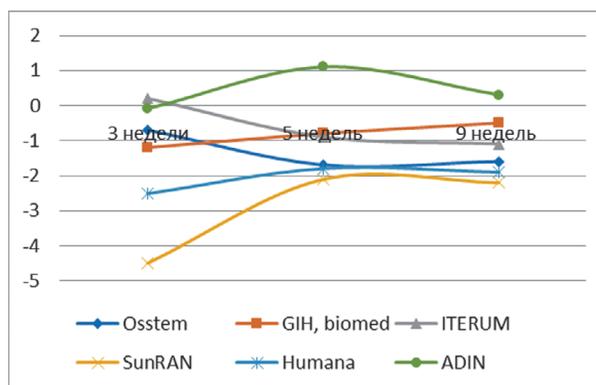


Рис. 5. Сравнительная диаграмма динамики показателей остеоинтеграции PTV разных имплантационных систем.

Через три месяца после установки имплантатов в соединительнотканной капсуле вокруг имплантата отмечается неровная внутренняя линия с зубцами, соответствующая винтообразной нарезке имплантата. Соединительнотканной прослойки между имплантатом и костью нет. Капсула плотно прилегает к зрелой компактной костной ткани. Выявлена четкая линия склеивания. Истончение капсулы связано с продолжением процесса остеоинтеграции и наращиванием костной массы в стенке альвеолярной лунки. Незрелых костных балок становится значительно меньше. Многочисленные линии склеивания свидетельствуют о постепенном напластовании новообразованной костной ткани. Костная ткань зрелая, компактная (рис. 6).

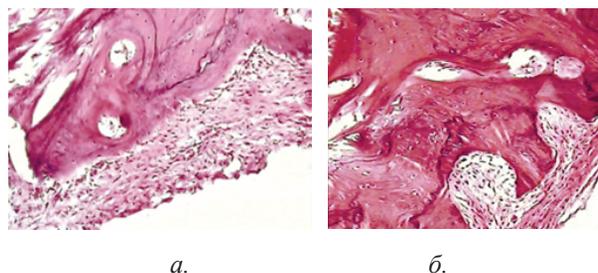


Рис. 6. Три месяца после имплантации. Неровная линия с зубцами. Четкие линии склеивания. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. × 250.

Заключение

Проведенные исследования показали, что, как правило, показатели гистологических исследований, периостометрии и коэффициент стабильности соответствуют критериям положительной стабилизации и остеоинтеграции в разные периоды эксперимента при использовании имплантатов с микроструктурой поверхности HST™, SLA и RBM. В то же время необходимо отметить, что в процессе заживления показатели стабильности и остеоинтеграции улучшаются, особенно это продемонстрировано при использовании имплантатов с инновационной поверхностью HST™. Разнонаправленность коллагеновых пучков при установки имплантатов с поверхностью HST™ выражена более четко, чем при поверхностях SLA и RBM. Костная стенка лунки в большей степени компактизируется при HST™ поверхности, что свидетельствует об ускоренном и успешном процессе остеоинтеграции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Павленко Ф.Б., Горбань С.А., Илык Р.Р., Штеренберг Б. Поверхность имплантата? ее роль и значение в остеоинтеграции // Современная стоматология. 2009. № 4. С. 101–105. [Pavlenko, V. F., Gorban, S.A., Ilyk R.R., Shterenberg B. Surface of the implant its role and importance in osseointegration. *Modern dentistry*. 2009;4:101–105. (In Russ.)]
2. Винников Л.И., Савранский Ф.З., Симахов Р.И., Гришин П.О. Преимущества Clean@Porous нового технологического метода обработки поверхности дентальных имплантатов // Science Rice. 2015. № 2. 4(7). С. 61–65. [Vinnikov L. I., Savransky F. Z., Simakhov R. I., Grishin P. O. Advantages of Clean@Porous new technological method of surface treatment of dental implants. *Science Rice*. 2015;2.-4(7):61–65.]
3. Сирак С.В., Перикова М.Г., Кедзюков Б.А., Казиева И. Э. Определение сроков остеоинтеграции винтовых дентальных имплантатов с биоактивным бонитовым покрытием in Vivo // Кубанский научный вестник. 2013. С.170–172. [Sirak S.V., Petrikova

M.G., Kozyukov B.A., Kazieva I. E. Determination of the terms of osteointegration of screw dental implants with bioactive bonite Coating in Vivo. *Kuban Scientific Bulletin*. 2013:170–172. (In Russ.)]

4. Повстянко Ю.А. Сравнительное исследование современных дентальных имплантатов: экспериментально-клинические и технологические аспекты: дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2018. 140 с. [Povstenko Yu. A. Sravnitel'noe issledovanie sovremennykh dental'nykh implantatov: eksperimental'no-klinicheskie i tekhnologicheskie aspekty [dissertation]. Moscow; 2018. 140 p. (In Russ.)]

5. Manganof G., Pires J. T., Shibli J. A. et al. Early bone response to dual acid-etched and machined dental implants placed in the posterior maxilla. A histological and histomorphometric study. *Implant Dent*. 2017;28:24–29.

6. Mints D., Elias C., Funkenbusch P., Meirelles L. Integrity of implant surface modification after insertion. *Int J Oral Maxillofac Implant*. 2014;29:97–104.

7. Salerno M., Jtri A., Frezzato., Rebaudi A. A surface microstructure of dental implants before and after insertion: In vitro study de means of scanning probe microscopy. *Implant Dent*. 2015;24:248–255.

8. Gaetano Marenzi., Gianrico Spagnuolo., Jose Camilla Sammartino et al. Micro-scale surface patterning of titanium dental implants by anodization in the presence of titanylating salts. *Material (Basel)*. 2019;12(11):1753–1764.

9. Brett P.M., Harle J., Salih V., Michoc R. et al. Roughness respons gens in osteoblasts. *Bone*. 2004;35:124–133.

10. Shan F. A., Thomsen P., Palmquist A.A. Review of the impact of implants biomaterials on osteocytes. *J Dent Res*. 2018;97:977–986.

11. Jinno Y., Jimbo R., Tovar N., Teixeira H. S. et al. In vivo evaluation of dual acid-etched and grit-blasted acid-etched implants with identical microgeometry in high-density bone. *Implant Dent*. 2017;26:815–819.

12. Fabbro M. D. Taschieri S., Canciani A. et al. Ossteointegration of titanium implants with different rough surface: histological and histomorphometric study in mini-pigs. *Clin Oral Implant*. 2017;28:1143–1149.

13. Coelho P. G., Takayma T., Yoo D. et al. Nanometer-scale features on micrometer-scale surface texturing: a bone histological, gene expression and nanomechanical study. *Bone*. 2014;65:25–32.

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА ЧЕЛОВЕКА

УДК 613.955:614.2:51-76:311.2

DOI 10.24411/2220-7880-2020-10130

НЕЙРОСЕТЕВОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ

Петров С.Б., Чагаева Н.В., Пономарева О.В., Петров Б.А.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия
(610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: sbpetrov@mail.ru

Цель исследования: дать оценку эффективности применения распространенных нейросетевых моделей для анализа и прогнозирования количественных и качественных показателей физического развития детского населения. Обучающую выборку для экспериментальных моделей составила база данных, содержащая информацию о соматометрических и физиометрических показателях, соматотипе и гармоничности физического развития 639 детей в возрасте от 7 до 14 лет. С помощью программного модуля Statistica Neural Network было получено и проанализировано 50 нейросетевых моделей на основе многослойного перцептрона и 50 моделей на основе радиально-базисных функций. В качестве входных данных для нейросетевых моделей использовались: возраст, пол, длина и масса тела, окружность грудной клетки. Для анализа качества прогнозирования были взяты физическая работоспособность, мышечная сила, жизненная емкость легких и соматотип. Оценка эффективности нейросетевых моделей проводилась по следующим параметрам: для оценки качества прогнозирования количественных данных выполнялся расчет коэффициента корреляции Пирсона (r) между наблюдаемыми и предсказанными моделью показателями. Для оценки эффективности прогнозирования качественных данных выполнялась оценка чувствительности изучаемых моделей к прогнозируемым качественным признакам в виде относительных величин (%), показывающих долю верно предсказанных значений качественного признака в обучающей выборке. Среди изученных нейросетевых моделей лучшим качеством прогноза обладают модели на основе многослойного перцептрона ($r=0,9$; чувствительность до 97,42%; $p<0,05$), что делает их перспективными для применения в системах, осуществляющих мониторинг и прогнозирование физического развития детей и подростков. Нейросетевые модели с высокой прогностической эффективностью могут применяться при разработке региональных стандартов физического развития, стать основой информационных систем, осуществляющих оценку и прогнозирование риска здоровью детского населения.

Ключевые слова: физическое развитие, детское население, искусственные нейронные сети, профилактика заболеваний, обработка медицинских данных.

NEURAL NETWORK MODELING IN THE STUDY OF PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN

Petrov S.B., Chagaeva N.V., Ponomareva O.V., Petrov B.A.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: sbpetrov@mail.ru

The aim of the study is to evaluate the effectiveness of using common neural network models for analyzing and predicting quantitative and qualitative indicators of physical development of children. The training sample for experimental models was compiled by a database containing information on somatometric and physiometric indicators, somatotype and harmony of physical development of 639 children aged 7 to 14 years. Using the Statistica Neural Network software module, 50 neural network models based on a multi-layer perceptron and 50 models based on radial basis functions were obtained and analyzed. Age, gender, body length and weight, and chest circumference were used as input data for neural network models. To analyze the quality of prediction, we took physical performance, muscle strength, vital capacity of the lungs and somatotype. The effectiveness of neural network models was evaluated using the following parameters: to assess the quality of forecasting quantitative data, the Pearson correlation coefficient (r) was calculated between the indicators observed and predicted by the model. To evaluate the effectiveness of predicting qualitative data, the sensitivity of the studied models to the predicted qualitative features was evaluated in the form of relative values (%) showing the proportion of correctly predicted values of a qualitative feature in the training sample. Among the studied neural network models, models based on a multi-layer perceptron have the best prediction quality (r = up to 0.92; sensitivity up to 97.42%; $p<0.05$), which makes them promising for use in systems that monitor and predict the physical development of children and adolescents.

Keywords: physical development, child population, artificial neural networks, disease prevention, medical data processing.

При оценке состояния здоровья детского населения в настоящее время важное значение придается исследованию показателей физического развития, так как оно отражает формирование морфологических и функциональных свойств организма. Состояние физического развития позволяет дать характеристику уровню здоровья и общей заболеваемости, прогнозировать дальнейшее развитие детей и подростков, определять их готовность к спортивной и трудовой жизни [1, 2]. Мониторинг физиометрических показателей (физическая работоспособность, мышечная сила, жизненная емкость легких) у детей школьного возраста за 15-летний период в Кировской области показал, что у детей отмечается снижение физической работоспособности, мышечной силы и увеличение жизненной емкости легких [3]. Кроме того, на показатели физического развития и здоровье детского населения, проживающего в региональных промышленных центрах, могут влиять экологические факторы городской среды [4]. Вместе с тем существующие в настоящее время подходы к оценке соматоскопических, соматометрических и физиометрических признаков физического развития детей и подростков обладают рядом недостатков: не позволяют дать комплексную оценку связи количественных и качественных признаков, могут использовать параметрические методы статистического анализа (например – метод шкал регрессии), что ограничивает их

применение набором данных, имеющих нормальное распределение. Учитывая эти факты, особый интерес представляет применение искусственных нейронных сетей для оценки и прогнозирования физического развития детей и подростков. Нейросетевой подход свободен от ограничений, связанных с типом данных и характером их распределения, искусственные нейронные сети способны моделировать как линейные, так и сложные нелинейные зависимости [5].

Цель исследования: дать оценку эффективности применения распространенных нейросетевых моделей для анализа и прогнозирования количественных и качественных показателей физического развития детского населения.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе кафедры гигиены и кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России. Обучающую выборку для экспериментальных моделей на основе искусственных нейронных сетей составила база данных, содержащая информацию о соматометрических и физиометрических показателях, соматотипе и гармоничности физического развития 639 детей в возрасте от 7 до 14 лет. Характеристика обучающей выборки по полу и возрасту представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика обучающей выборки по полу и возрасту

Возраст, лет	Пол		Всего по возрастной группе, N(P,%)
	Мальчики, N(P,%)	Девочки, N(P,%)	
7	46 (52,87%)	41(47,13%)	87(13,62%)
8	38 (48,1%)	41 (51,9%)	79 (12,36%)
9	37 (50,0%)	37 (50,0%)	74 (11,58%)
10	37 (50,68%)	36 (49,32%)	73 (11,42%)
11	38 (46,34%)	44 (53,66%)	82 (12,83%)
12	36 (50,0%)	36 (50,0%)	72 (11,27%)
13	54 (55,1%)	44 (44,9%)	98 (15,34%)
14	38 (51,35%)	36 (48,65%)	74 (11,58%)
Всего, N(P,%)	324(50,7%)	315(49,3%)	639 (100%)

Изучались следующие типы широко распространенных нейросетевых моделей: искусственные нейронные сети (ИНС) на основе многослойного персептрона (МСП) и ИНС на основе радиально-базисной функции (РБФ). С помощью программного модуля Statistica Neural Network было получено и проанализировано 50 нейросетевых моделей на основе МСП и 50 моделей на основе РБФ. В качестве входных данных для нейросетевых моделей использовались: возраст, пол, длина и масса тела, окружность грудной клетки. Как пример количественных признаков физического развития для анализа качества прогнозирования были взяты физиометрические показатели – физическая работоспособность (ФР), мышечная сила (МС) на правой и левой руке, жизненная емкость легких (ЖЕЛ). Как пример качественного показателя в оценке физического развития была принята оценка соматотипа. Оценка эффективности нейросетевых моделей производилась по следующим параметрам: для оценки качества прогнозирования количественных данных выполнялся расчет коэффициента корреляции Пирсона между наблюдаемыми и предсказанными моделью показателями. Для

оценки эффективности прогнозирования качественных данных выполнялась оценка чувствительности изучаемых моделей к прогнозируемым качественным признакам в виде относительных величин (%), показывающих долю верно предсказанных значений качественного признака в обучающей выборке. Статистическая обработка данных включала оценку нормальности распределения изучаемых количественных данных с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Отмечено, что изучаемые в исследовании количественные данные имеют распределение близкое к нормальному, что позволило применить к описанию данных параметры нормального распределения, а для анализа использовать параметрические методы. Количественные данные представлены средней арифметической и средним квадратическим отклонением ($M \pm \sigma$). Качественные данные представлены относительными величинами P (%), а также их 95% доверительными интервалами (CI95%). Расчет 95% доверительных интервалов относительных величин выполнен методом Монте-Карло с помощью программы WinBUGS. Оценка статистической значимости различий выборочных количественных дан-

ных выполнена с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок с предварительным тестом на однородность дисперсий посредством критерия Левена, с определением значения t, числа степеней свободы (df) и статистической значимости (p). Оценка статистической значимости различий качественных данных выполнена с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2) с определением значения χ^2 , числа степеней свободы (df) и статистической значимости (p). Критическим уровнем статистической значимости различий (p) выбрано значение $p < 0,05$. Оценка корреляционной зависимости изучаемых данных выполнена с помощью корреляционного анализа Пирсона с вычислением коэффициента корреляции r_{xy} , оценкой силы, направления и статистической значимости связи. Для моделирования зависимости чувствительности прогнозирования соматотипа нейросетевыми моделями

от характеристики соматотипической структуры обучающей выборки выполнен корреляционно-регрессионный анализ с построением уравнений линейной регрессии. Для оценки адекватности и статистической значимости моделей линейной регрессии использовались коэффициент множественной корреляции R, коэффициент детерминации R², число Фишера F и уровень статистической значимости p. Статистическая обработка выполнена с помощью программных пакетов MS Excel, Statistica 10.0, WinBUGS 1.4.3. [6].

Результаты

В таблице 2 представлены усредненные значения результатов анализа корреляционной зависимости наблюдаемых и прогнозируемых физиометрических показателей.

Таблица 2

Корреляционная зависимость прогнозируемых и наблюдаемых данных, r_{xy} (M \pm σ)

Физиометрические показатели	Тип сети		p
	МСП	РБФ	
ФР	0,9 \pm 0,008	0,16 \pm 0,29	df=98, t=18,03 p<0,001*
МС, правая рука	0,92 \pm 0,005	0,17 \pm 0,25	df=98, t=18,58 p<0,001*
МС, левая рука	0,91 \pm 0,005	0,13 \pm 0,3	df=98, t=17,99 p<0,001*
ЖЕЛ	0,89 \pm 0,009	0,16 \pm 0,27	df=98, t=19,51 p<0,001*

*различие статистически значимо ($p < 0,05$)

Как показывает таблица, характеристики корреляционных связей между наблюдаемыми и прогнозируемыми значениями физиометрических показателей имеют статистически значимые различия в зависимости от типа нейросетевой модели. Физиометрические показатели, прогнозированные с помощью нейросетевых моделей на основе многослойного перцептрона, имеют сильные, прямые корреляционные связи с наблюдаемыми данными. Напротив, физиометрические данные, прогнозированные с по-

мощью моделей, использующих радиально-базисные функции, отличаются слабой, прямой корреляционной зависимостью с аналогичными наблюдаемыми значениями.

В таблице 3 приведены данные анализа чувствительности нейросетевых моделей при прогнозировании качественных данных – соматотипа детей в зависимости от возраста, пола, длины и массы тела, окружности грудной клетки.

Таблица 3

Показатель чувствительности нейросетевых моделей, % (CI95%)

Соматотип	Тип сети		χ^2 ; df; p
	МСП	РБФ	
Макросоматотип	68,53 % – 89,88 %	16,08 % – 41,26 %	$\chi^2 = 25,63$; df = 1; p < 0,001*
Мезосоматотип	92,94 % – 97,42 %	46,3 % – 58,0 %	$\chi^2 = 153,72$; df = 1; p < 0,001*
Микросоматотип	84,38 % – 94,33 %	15,13 % – 29,68 %	$\chi^2 = 122,96$; df = 1; p < 0,001*

*различие статистически значимо ($p < 0,05$)

чувствительность к определению всех соматотипов у моделей на основе многослойного перцептрона статистически значимо выше по сравнению с моделями на основе радиально-базисных функций. Максимальная доля верно определенных соматотипов приходится на мезосоматотип, имеющий наибольшее распространение в обучающей выборке (61,8%). Макросоматотип, наименьшим образом

представленный в обучающей выборке, отличается самой низкой чувствительностью для обоих нейросетевых моделей.

На рисунке 1 графически показано отношение соматотипической структуры обучающей выборки и чувствительности нейросетевых моделей к определению конкретного соматотипа.

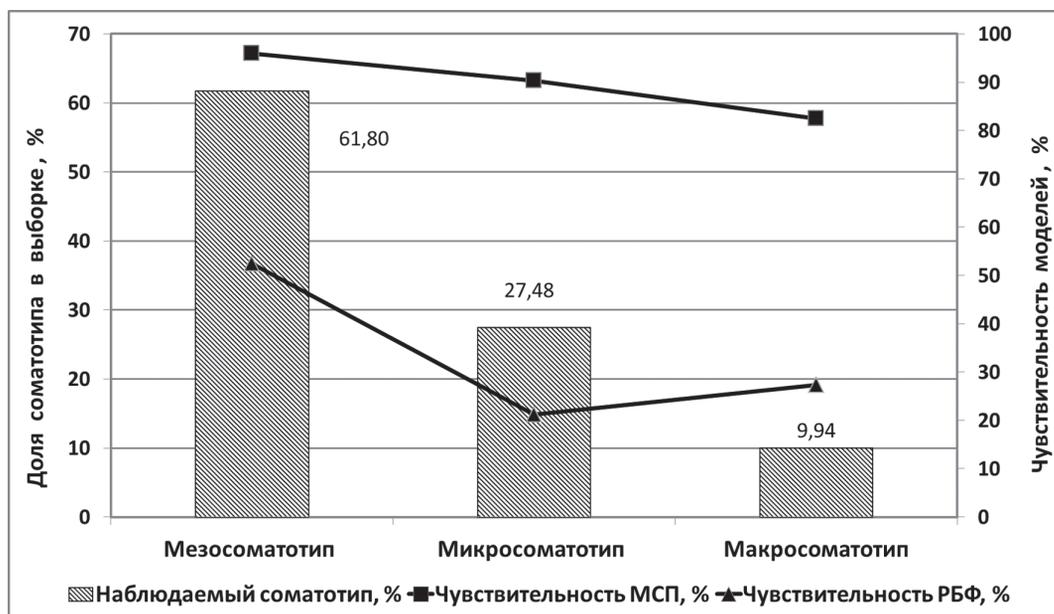


Рис. 1. Соматотипическая структура обучающей выборки и чувствительность нейросетевых моделей.

Согласно рисунку 1, отмечается тенденция к увеличению чувствительности нейросетевой модели с ростом доли определенного соматотипа в соматотипической структуре обучающей выборки. Между долей конкретного соматотипа в соматотипической структуре обучающей выборки и показателями чувствительности нейросетевой модели на основе многослойного персептрона наблюдается сильная, прямая статистически значимая корреляционная зависимость ($r = 0,96$; $p < 0,05$). Корреляционная связь между долей конкретного соматотипа в обучающей выборке и чувствительностью нейросетевой модели на основе радиально-базисной функции к определению данного соматотипа также является сильной, прямой и статистически значимой ($r = 0,85$; $p < 0,05$). С помощью корреляционно-регрессионного анализа были получены статистически значимые уравнения

линейной регрессии, описывающие данные зависимости: $y = (a \pm m_a) + (b \pm m_b)x$, где a и b – коэффициенты регрессии, m_a и m_b – значения ошибки репрезентативности коэффициентов регрессии, x = доля детей с конкретным соматотипом в обучающей выборке (%), y = чувствительность модели к данному показателю, т.е. доля наблюдений, имеющих верный прогноз по соматотипу (9%). Для моделей на основе МСП $a = 81,43 \pm 0,88$, $b = 0,25 \pm 0,02$ ($R = 0,96$; $R^2 = 0,92$; $F = 122,71$; $p < 0,001$). Для моделей на основе РБФ $a = 15,71 \pm 3,94$, $b = 0,54 \pm 0,09$ ($R = 0,85$; $R^2 = 0,75$; $F = 29,51$; $p < 0,001$).

На рисунке 2 показаны 95% доверительные интервалы прогнозируемых значений чувствительности модели к соматотипу в зависимости от доли детей, имеющих данный соматотип в обучающей выборке.

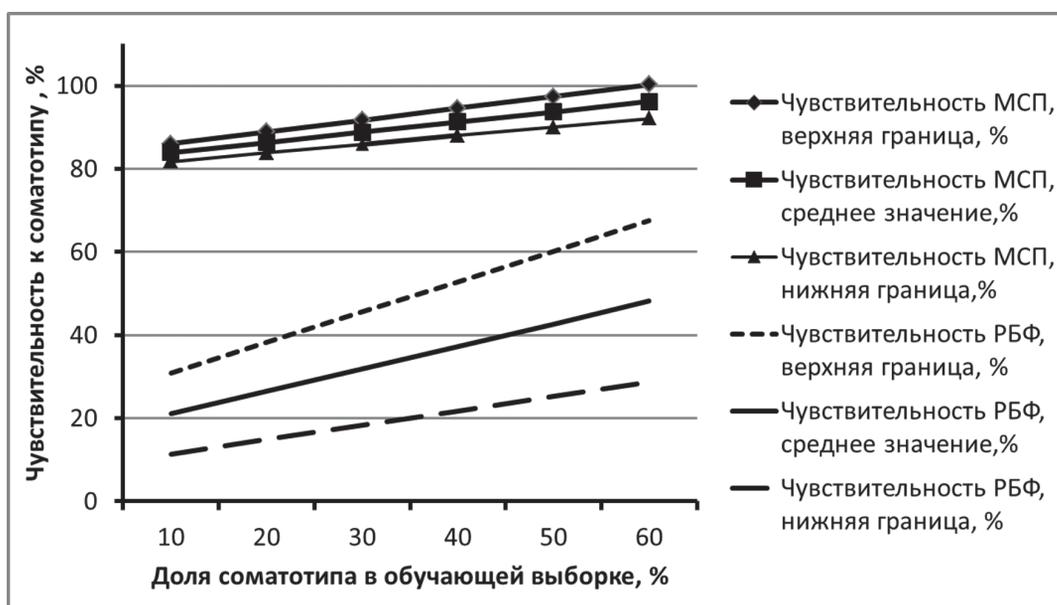


Рис. 2. Прогноз чувствительности нейросетевых моделей к соматотипу, CI95%.

Прогнозируемая чувствительность нейросетевых моделей на основе многослойного персептрона отличается относительно небольшим расстоянием между верхней и нижней границами 95% доверительного интервала и высокими значениями самого показателя. Чувствительность моделей на основе радиально-базисной функции характеризуется большей вариабельностью и относительно низкими, по сравнению с моделями на основе МСП, значениями показателя.

Обсуждение

В настоящее время информационные системы на основе искусственных нейронных сетей хорошо зарекомендовали себя в экономике, на производстве, а также в составе медицинских экспертных систем. Вместе с тем в настоящее время существует более двух десятков структур (топологий) искусственных нейронных сетей, что может затруднить выбор конкретной нейросетевой модели для решения задач мониторинга, прогнозирования и управления рисками здоровью детского населения, связанными с проблемами физического развития, питания, профилактики инфекционных заболеваний и т.п. [7]. Результаты анализа показателей эффективности нейросетевых моделей позволили сделать ряд выводов, относительно их применения при оценке и прогнозировании показателей физического развития детского населения. Среди изученных нейросетевых моделей наибольшим качеством прогноза обладают модели на основе многослойного персептрона, что делает их перспективными для применения в системах, осуществляющих мониторинг и прогнозирование физического развития детей и подростков. Прогностическая эффективность исследованных нами нейросетевых моделей на основе радиально-базисной функции оказалась статистически значимо ниже по сравнению с моделями на основе многослойного персептрона, как в отношении количественных, так и качественных данных. Отмечается зависимость чувствительности нейросетевых моделей от структуры представленных качественных данных и высокая вариабельность показателей прогностической эффективности искусственных нейронных сетей, что подчеркивает важность подхода к формированию обучающих выборок и отбора лучших нейросетевых моделей для решения прикладных задач.

Заключение

Нейросетевые модели, обладающие высокой прогностической эффективностью, могут применяться при разработке региональных стандартов физического развития, стать основой информационных систем, осуществляющих оценку и прогнозирование риска здоровью детского населения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Жирнов В.А., Владимирова Ю.В. Особенности физического развития детей в условиях крупного промышленного центра // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2018. Т. 21 № 7. С. 82–86. [Zhironov V.A., Vladimirova Y.V. Features of physical development of children in conditions of large industrial centre. *Medical & pharmaceutical journal «Pulse»*. 2018;21(7):82–86 (In Russ.)] doi:10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-7-82-86
2. Скоблина Н.А., Милушкина О.Ю., Гаврюшин М.Ю. Оценка физического развития детского населения: современные проблемы и пути решения // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2019. № 2. С. 34–51. [Skoblina N.A., Milushkina O.Yu., Gavryushin M.Yu. Evaluation of physical development of the children's population: modern problems and solutions. *Current problems of health care and medical statistics*. 2019;2:34–51 (In Russ.)] doi: 10.24411/2312-2935-2019-10026
3. Чагаева Н.В., Попова И.В., Токарев А.Н. Сравнительная характеристика физиометрических показателей физического развития школьников // Гигиена и санитария. 2011. № 2. С. 72–75. [Chagaeva N.V., Popova I.V., Tokarev A.N. Comparative characteristics of the physiometric parameters of schoolchildren' physical development. *Hygiene and Sanitation*. 2011;2:72–75 (In Russ.)]
4. Петров С.Б. Медико-экологическая оценка района размещения предприятий теплоэнергетики // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2008. Т. 1. С. 209. [Petrov S. B. Medical and ecological assessment of the area where heat power plants are located. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk*. 2008;1:209(In Russ.)]
5. Боровиков В.П. Нейронные сети. STATISTICA Neural Networks. Методология и технологии современного анализа данных. М.: Горячая линия – Телеком, 2008. 392 с. [Borovikov V. P. Nejrnynye seti. STATISTICA Neural Networks. Metodologiya i tehnologii sovremennogo analiza dannykh. Moscow: Goryachaya liniya – Telekom; 2008: 392 p. (In Russ.)]
6. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований. М.: Изд-во ЛКИ. 2008. 320 с. [Khalafyan A. A. Sovremennye statisticheskie metody meditsinskikh issledovaniy. Moscow: LKI; 2008: 320 p. (In Russ.)]
7. Леонов С.А. Интеграция здравоохранения, образования и информационно-коммуникационных технологий в рамках цифровизации отечественной медицины // Информационные технологии в экономике и менеджменте. 2018. №3(19). С. 35–39. [Leonov S. A. Integration of healthcare, education and information and communication technologies in the framework of digitalization of National medicine. *Informatsionnye tekhnologii v ekonomike i menedzhmente*. 2018;3(19):35 – 39 (In Russ.)]

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ КОММУНИКАТИВНАЯ КОМПЕТЕНТНОСТЬ И КАРЬЕРА ВРАЧА ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНОЙ БОЛЬНИЦЫ

Васильева Т.Н., Федотова И.В.

ФБУН Нижегородский НИИ гигиены и профпатологии Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия (603950, г. Нижний Новгород, ул. Семашко, 20), e-mail: tatiana.vasilvas@yandex.ru.

Целью данной работы является определение значимых компонентов профессиональной коммуникативной компетентности успешного врача в условиях реализации бренда «РЖД-медицина». В исследовании принимали участие 24 врача железнодорожной больницы, все женщины, из которых 12 – врачи-руководители и 12 – врачи-подчиненные. Использован комплекс стандартных методик: «Опросник уровня субъективного контроля»; тест К. Томаса и Р. Килменна; опросник «Якоря карьеры»; опросник «Шестнадцать личностных факторов». Результаты исследования подвергались математико-статистической обработке с использованием традиционных методов вариационной статистики.

Выявлены значимые компоненты «модели успешного врача РЖД»: интернальный тип субъективного контроля с превалированием шкал интернальности в области достижений, неудач и производственных отношений; предпочитаемая стратегия поведения в конфликтной ситуации «Сотрудничество»; преобладание личностных факторов – «доминантность-уступчивость» и «прямолинейность-дипломатичность»; ведущие ценностные ориентации в карьере – «Стабильность работы», «Служение», «Интеграция стилей жизни» и «Профессиональная компетентность», «Предпринимательство» при равнодушии к «Стабильности места жительства». Данная модель может быть применена как при формировании резерва врачей руководителей, так и способствовать профессиональному росту медиков внутри учреждения.

Ключевые слова: врач, женщины, профессиональная коммуникативная компетентность, карьера.

PROFESSIONAL COMMUNICATIVE COMPETENCE AND CAREER OF A RAILWAY HOSPITAL DOCTOR

Vasilyeva T.N., Fedotova I.V.

Nizhny Novgorod Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology of Rospotrebnadzor, Nizhny Novgorod, Russia (603950, Nizhny Novgorod, Semashko St., 20), e-mail: tatiana.vasilvas@yandex.ru.

This work aims to determine the significant elements of an accomplished doctor's professional communicative competence in the context of the distribution of the brand "Russian Railways-Medicine" (RZD-medicine). The study involved 24 doctors of a Railway Hospital, all women, 12 of which were senior doctors, and 12 were subordinates. A set of standard techniques was used: "Questionnaire for the level of subjective control"; Thomas-Kilmann Conflict Mode Instrument; "Career Anchors Questionnaire"; "Sixteen personality factor Questionnaire." The results of the study were subjected to mathematical-statistical processing using traditional methods of variation statistics. Significant elements of the "model of an accomplished Russian Railways doctor" have been identified: the internal type of subjective control with the prevalence of internality scales in the spheres of achievements, failures and work relations; the preferred strategy of behavior in a conflict situation – "Cooperation"; the prevalence of the following personality factors – "dominance-pleasibility" and "straightforwardness-diplomacy"; the leading value orientations in career – "Stability in work", "Service", "Integration of lifestyle" and "Professional competence", "Entrepreneurship" with disregard to "Stability in place of residence". This model can be applied either while forming a reserve of senior doctors, or to promote the professional growth of doctors within the establishment.

Keywords: doctor, women, professional communicative competence, career.

В литературе обсуждаются проблемы профессионализации врачей, перечень профессионально-значимых качеств (ПВК), но отсутствуют аналитические исследования служебного продвижения медиков [1–3] и профессиональной деятельности врачей различных направлений, включая врачей железнодорожных больниц [1, 4–6], что и составляет актуальность данной работы.

С 2017 года под брендом «РЖД-медицина» объединены все ведомственные железнодорожные больницы, в которых медицинскую помощь может получить каждый человек круглосуточно, что сопровождается возрастающей интенсификацией труда медиков. Конкурентоспособность врача в железно-

рожной больнице зависит не только от стрессоустойчивости персонала, но и от его умения освоения цифровых технологий, как приоритета развития сферы здравоохранения во всем мире [7–11].

Особая роль в составе ПВК современного врача отводится профессиональной коммуникативной компетентности – коммуникабельности, знаний, технических навыков, клинического мышления, сопереживания, ценности и размышления в ежедневной практике, эффективной работы в качестве члена или лидера команды здравоохранения [12–14]. Кроме того, профессиональная коммуникативная компетентность врача железнодорожной больницы включа-

ет конгруэнтность профессиональных и личностных качеств работника требованиям железнодорожной медицины, т.е. жесткой иерархической структуре, авторитарному управлению, наиболее приемлемому в условиях работы железной дороги [1].

Целью данной работы является определение значимых компонентов профессиональной коммуникативной компетентности успешного врача в условиях компьютеризации медицины и реализации бренда «РЖД-медицина».

Материал и методы

В исследовании принимали участие 24 врача (женщины) негосударственного учреждения здравоохранения Дорожной клинической больницы ГЖД г. Нижнего Новгорода, из которых 12 врачей составили 1 группу (врачи-подчиненные) и 12 врачей – 2 группу (врачи-руководители). Возраст испытуемых обеих групп достоверно не отличался и колебался от 30 до 50 лет.

Для психодиагностики показателей профессиональной коммуникативной компетентности испытуемых применялся комплекс стандартных методик: «Опросник уровня субъективного контроля» (Дж. Роттера); тест К. Томаса и Р. Килменна; опросник «Якоря карьеры»; Опросник «Шестнадцать личностных факторов» (16PF – Form C, Р. Кеттел). Результаты исследования подвергались качественному анализу и математико-статистической обработке с использованием традиционных методов вариационной статистики. С помощью программы «Медицинская статистика» (<http://medstatistic.ru/calculators/calccodds.html>) рассчитывался t-критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В таблице представлены значимые различия между группами испытуемых показателей профессиональной коммуникативной компетентности.

Таблица

Результаты сравнительной психодиагностики показателей профессиональной коммуникативной компетентности двух групп врачей

Показатели профессиональной коммуникативной компетентности	1 группа	2 группа
Шкалы интернальности		
Шкала интернальности в области достижений (Ид)	6,4±0,3	7,7±0,5*
Шкала интернальности в области неудач (Ин)	4,9±0,5	6,3±0,4*
Шкала интернальности в производственных отношениях (Ип)	4,3±0,4	5,3±0,25*
Стратегии поведения в конфликтной ситуации		
Сотрудничество	6,3±0,3	7,3±0,3*
Приспособление	5,7±0,3	4,4±0,4*
Психодиагностика личностных факторов		
Е – уступчивость – доминантность	3,9±0,3	6,5±0,4*
Н – прямолинейность – дипломатичность	4,5±0,6	6,2±0,5*
Ценностные ориентации в карьере		
Стабильность работы	9,1±0,3	8,8±0,5
Служение	9,3±0,3	8,4±0,6
Интеграция стилей жизни	8,1±0,3	7,2±0,5
Профессиональная компетентность	7,5±0,4	7,2±0,6
Стабильность места жительства	6,2±0,3	4,9±0,5*
Предпринимательство	5,0±0,4	6,3±0,4*

У испытуемых отмечается интернальный тип субъективного контроля, что характерно для людей независимых, решительных, справедливых, честных, самостоятельных и соответствует профессиональной этике врача и результатам исследования других авторов [13, 15]. У врачей 2 группы по сравнению с испытуемыми 1 группы шкалы интернальности в области достижений (Ид: $t=2,23$; $p=0,036830$), неудач (Ин: $t=2,19$; $p=0,040247$) и производственных отношений (Ип: $t=2,12$; $p=0,046087$) достоверно выше. Следовательно, врачи 2 группы уверены в том, что большинство важных событий в их жизни является результатом их собственных действий и способны успешно добиваться поставленных целей. В то же время испытуемые 2 группы, обладая развитым чувством субъективного контроля по отношению к негативным событиям и ситуациям, склонны к самообвинению. Это объясняется тем, что врачи-руководители считают свои действия важным фактором организации собственной производственной деятельности, в складывающихся отношениях, в коллективе. Кроме того, учитывая специфику врачебной деятельности (обеспечения здоровья железнодорожников, от про-

фессиональной деятельности которых зависит безопасность дорожного движения) врач-руководитель несет ответственность и за свою индивидуальную профессиональную деятельность (организация профилактического и лечебного процесса), и личную ответственность за возможные ошибки и недостатки подчиненных врачей, среднего и младшего медперсонала. Должностные обязанности руководителя не позволяют перекладывать ответственность на судьбу, случай или коллег по работе.

Ведущей стратегией поведения в конфликтной ситуации у врачей 2 группы является «Сотрудничество» ($t=2,36$; $p=0,028206$). Данная стратегия является наиболее эффективной при разрешении межличностных конфликтов, так как нацелена на разработку долгосрочного взаимовыгодного решения. Руководитель при отстаивании собственных интересов вынужден принимать во внимание нужды и желания другой стороны, проявляя при этом коммуникативные качества (объяснение собственных желаний, выслушивание сотрудников, адекватное проявление эмоций). 1 группа врачей предпочитает использовать в конфликтной ситуации стратегию «Приспособление» ($t=2,6$; $p=0,016716$), чаще обязаны

сглаживать противоречия. Эта стратегия необходима в ситуации, когда разумнее сохранять добрые отношения, чем настаивать на собственной точке зрения, а также и в тех случаях, где имеется недостаточность власти или отсутствуют шансы на победу.

Психодиагностика личностных факторов выявила достоверные различия между группами женщин-врачей по двум факторам – «подчиненность – доминантность» (фактор E – $t=5,2$; $p=0,000037$) и «прямолинейность – дипломатичность» (фактор N – $t=2,18$; $p=0,041064$). Проявленная доминантность врачей 2 группы (руководители), по нашему мнению, может быть обусловлена соблюдением медицинских аспектов безопасности железнодорожного движения, которое предполагает склонность к авторитарному стилю управления, в том числе: независимость и самостоятельность в принятии решения, властность, настойчивость, что выражается в высоких требованиях к себе и подчиненным. Выраженность фактора N «прямолинейность – дипломатичность» у врачей 2 группы можно объяснить тем, что для обеспечения адекватного управления необходимостью обладания следующими качествами: умением вызывать доверие и симпатию у окружающих; высокой нравственностью; дипломатичностью в общении; адекватным проявлением чувств; вежливостью и т.д.

Ведущими ценностными ориентациями в карьере у всех испытуемых являются – «Стабильность работы», «Служение», «Интеграция стилей жизни» и «Профессиональная компетентность». Выбранные ценностные ориентации, на наш взгляд, свидетельствуют о профессиональной успешности испытуемых и удовлетворенностью работой в данном медицинском учреждении. Испытуемые 2 группы отличаются от врачей 1 группы предпочтением карьерной ориентации «Предпринимательство» ($t = 2,3$; $p=0,031929$) и пренебрежением – «Стабильность места жительства» ($t = 2,23$; $p=0,036830$). Выбор врачей 2 группы обусловлен стремлением к самореализации, достижению профессиональных целей, профессиональному развитию личности, а также командировками как специфики деятельности руководителя.

Авторы поддерживают идею необходимости методической системы психологического сопровождения профессионального становления врача [15] в условиях непрерывного профессионального обучения, учитывающего связь между стажем врача и возможным ограничением личностного роста и профессионального развития врача [13], признают целесообразным в условиях становления компьютеризации медицины и реализации бренда «РЖД-медицина» разработку проекта психопрофилактических мероприятий для врачей РЖД, целью которого является формирование значимых показателей профессиональной коммуникативной компетенции как профессионально-важном качестве личности, предупреждающем профессиональную стагнацию.

Проведенное исследование подтверждает тот факт, что построение карьеры в железнодорожной медицине предъявляет особые требования к личностным качествам врачей, которые должны соответствовать задачам, поставленным перед ними ОАО «Российские железные дороги» и способствовать эффективному экономическому развитию ведомственных железнодорожных больниц.

Значимые предикты профессиональной коммуникативной компетентности врачей железнодорожной

больницы (интернальный тип субъективного контроля с превалированием шкал интернальности в области достижений, неудач и производственных отношений); предпочитаемая стратегия поведения в конфликтной ситуации «Сотрудничество»; преобладание личностных факторов – «подчиненность – доминантность» и «прямолинейность – дипломатичность»; ведущие ценностные ориентации в карьере – «Стабильность работы», «Служение», «Интеграция стилей жизни», «Профессиональная компетентность», «Предпринимательство») целесообразно считать «моделью успешного (конкурентоспособного) врача РЖД». «Модель успешного врача РЖД» может быть применена как при формировании резерва врачей-руководителей, так и способствовать повышению конкурентоспособности и давать дополнительные возможности для профессионального роста внутри учреждения.

Для врачей-женщин Дорожной клинической больницы ГЖД разработан проект семинара-тренинга, включающий 2 блока – тренинговый (общей длительностью 72 часа) и профилактический (обучение навыкам коммуникативной компетентности и психической саморегуляции). Предполагаем, что профилактические мероприятия будут способствовать сохранению профессионального здоровья, повышению коммуникативной компетенции врачей и стрессоустойчивости, что имеет непосредственное отношение к повышению эффективности в построении карьеры врача ГЖД.

Выводы

1. «Модель успешного врача РЖД» может быть применена как при формировании резерва врачей-руководителей, так и способствовать повышению конкурентоспособности и профессионального роста медиков внутри учреждения.

2. Профилактические мероприятия направлены на формирование значимых показателей профессиональной коммуникативной компетенции, способствующих конкурентоспособности врачей, что дает дополнительные возможности для профессионального роста внутри учреждения (формирование резерва руководителей железнодорожной больницы).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Карачарова Ю.А. Профессиографическое исследование профессиональной деятельности врача как способ решения проблемы подготовки и психологического сопровождения специалистов в данной сфере // Вестник КГУ им. Н.А. Некрасова. 2009. № 15. С.132–135. [Karacharova Yu.A. Professiograficheskoe issledovanie professionalnoy deyatelnosti vracha kak sposob resheniya problemy podgotovki i psikhologicheskogo soprovozhdeniya spetsialistov v dannoy sfere. *Vestnik KGU im. N.A. Nekrasova*. 2009;15:132–135. (In Russ.)]

2. Кулагин А.В., Богдан Н.Н. Отношение к карьере руководителей сферы здравоохранения как фактор профессионального развития // Медицина и образование в Сибири. 2014. № 3. С. 21. [Kulagin A.V., Bogdan N.N. Attitude to the career of healthcare

- managers as a factor of professional development. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*. 2014;3:21 (In Russ.)]
3. Решетников В.А., Коршевер Н.Г., Доровская А.И. Закономерности карьерного роста врачей в медицинских организациях // Сибирское медицинское обозрение. 2015. № 4. С. 61–66. [Reshetnikov V.A., korshever N.G., Dorovskaya A.I. Regularities of career growth of doctors in medical organizations. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2015;4:61–66. (In Russ.)]
4. Мадалиева С.Х., Асимов М.А., Ерназарова С.Т. Формирование и развитие коммуникативной компетентности врача // Научное обозрение. Педагогические науки. 2016. № 2. С. 66–73. [Magalieva S.K.H., Asimov M.A., Ernazarova S.T. Formation and development of communicative competence of the doctor. *Nauchnoe obozrenie. Pedagogicheskie nauki*. 2016;2:66–73. (In Russ.)]
5. Ingrassia A. Reflexivity in the medical encounter: contributions from post-modern systemic practice. *Journal of Family Therapy*. 2013;35(2):139–158.
6. Penwell-Waines L., Ward W., Kirkpatrick H., Smith P., Abouljoud M. Perspectives on Healthcare Provider Well-Being: Looking Back, Moving Forward. *J Clin Psychol Med Settings*. 2018;25(3):295–304.
7. Вознюк О.П. Внимание своим пациентам и в здравии, и в беде // Кто есть кто в медицине. 2018. № 3–4(92–93). С. 90–92. [Voznyuk O.P. Attention to your patients in health and in trouble. *Kto est v meditsine*. 2018;3–4(92–93):90–92. (In Russ.)]
8. Жидкова Е.А. Достойный имидж системы здравоохранения РЖД сохраним и укрепим // Кто есть кто в медицине. 2016. № 3(81). С.10–13. [Zhidkova E.A. Worthy image of the Russian Railways healthcare system will be preserved and strengthened. *Kto est kto v meditsine*. 2016;3(81):10–13. (In Russ.)]
9. Курчеева Г.И., Клочков Г.А. Особенности, направления и принципы формирования «умной медицины» в цифровой экономике // Научно-технические ведомости СПбГПУ. Экономические науки. 2018. № 11(1). С. 19–29. [Kurcheeva G.I., Klochkov G.A. Features, directions and principles of formation of «smart medicine» in the digital economy. *Nauchno-tekhnicheskie vedomosti SPbGPU. Ekonomicheskie nauki*. 2018;11(1):19–29. (In Russ.)]
10. Карасев Н.А., Васильев В.А., Максимов А.И., Молодов В.А. Организационные, правовые и технологические аспекты обмена медицинской информацией // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2017. № 6(1). С. 52–57. [Karasev N.A., Vasiev V.A., Maksimov A.I., Molodov V.A. Organizational, legal and technological aspects of medical information exchange. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care»*. 2017;6(1):52–57. (In Russ.)]
11. Молодцова Е. В., Шеметова Г. Н. Актуальные и нерешенные проблемы организации лечебно-профилактической помощи в условиях железнодорожной медицины // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. № 1. С. 88–94. [Molodtsova E.V., Shemetova G.N. Actual and Unsolved problems of the organization of medical care in the conditions of railway medicine. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2010;1:88–94. (In Russ.)]
12. Васильева Л.Н. О коммуникативной компетентности будущих врачей // Медицинская психология в России. 2013. Т. 5. № 5. С. 16. [Vasil'eva L.N. On the communicative Competence of future doctors. *Meditsinskaya psikhologiya v Rossii*. 2013;5(5):16. (In Russ.)]
13. Воронин А.Н., Николаев Е.Л. Психологическое исследование личности врача в отношении к профессиональной деятельности // Вестник Чувашского университета. 2013. № 1. С. 79–85. [Voronin A.N., Nikolaev E.L. Psychological research of the doctor's personality in relation to professional activity. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*. 2013;1:79–85. (In Russ.)]
14. Манулик В.А., Михайлюк Ю.В. Проблема коммуникативной компетентности в профессиональной деятельности врача (теоретический аспект) // Инновационные образовательные технологии. 2013. № 1(33). С. 19–23. [Manulik V.A., Mikhaylyuk Yu.V. Problem of communicative competence in the professional activity of a doctor (theoretical aspect). *Innovatsionnye obrazovatelnye tekhnologii*. 2013;1(33):19–23. (In Russ.)]
15. Климова О.Н., Русина Н.А., Косенко С.М. Проявление качеств личности, значимых для профессионализации врача на разных этапах его становления // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. 2015. № 3(32). С. 9 [Klimova A.V., Rusina N.A., Kosenko S.M. The manifestation of personal qualities that are important for the professionalization of a doctor at different stages of his development. *Meditsinskaya psikhologiya v Rossii: elektron.nauch. zhurn*. 2015;3(32):9 (In Russ.)]

УДК 616.62-003.7:615.859

DOI 10.24411/2220-7880-2020-10132

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

¹Зубков И.В., ²Жидкова Е.А., ³Северюков Ф.А., ³Гурвич Н.И., ¹Битеев В.Х.

¹ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610098, г. Киров, ул. К. Маркса, 137), e-mail: kf18@kirovgma.ru

²Центральная дирекция здравоохранения – филиала ОАО «РЖД», Москва, Россия (123557, г. Москва, ул. М. Грузинская, д. 52 А, стр. 1), e-mail: soloveva@dm.org.rzd.ru

³ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия (603955, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1)

Высокое социально-экономическое значение мочекаменной болезни для здравоохранения обусловлено увеличением заболеваемости, частым рецидивированием, длительными сроками госпитализации и нетрудоспособности пациентов, высокой стоимостью стационарного лечения. Целью исследования было

изучить в динамике показатели организации стационарной урологической помощи при лечении мочекаменной болезни и определить тенденции ее развития.

За период 2014–2019 гг. установлено снижение уровня госпитализации, связанное с сокращением профильного коечного фонда, прирост среднегодовой занятости койки, оборота койки, оперативной активности, снижение средней длительности стационарного лечения, частоты повторной госпитализации, низкий процент пациентов, получивших амбулаторное лечение после стационарного. Большинство показателей организации стационарной помощи не соответствует требуемым нормативам и целевым значениям. Структура оперативных вмешательств не соответствует современным стандартам хирургии мочекаменной болезни, что связано с недостатком современного эндоскопического оборудования и подготовленных специалистов для выполнения более эффективных и безопасных оперативных пособий. Разработаны предложения для повышения эффективности использования коечного фонда, в том числе доли плановых госпитализаций, и качества стационарной помощи пациентам с мочекаменной болезнью.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, организация стационарной помощи.

ORGANIZATIONAL ASPECTS OF UROLITHIASIS TREATMENT IN A HOSPITAL

¹Zubkov I.V., ²Zhidkova E.A., ³Sevryukov F.A., ³Gurvich N.I., ¹Biteev V.Kh.

¹Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610098, Kirov, K. Marks St.,137), e-mail:kf18@kirovgma.ru

²Central Directorate of healthcare – branch of Russian Railways, Moscow, Russia (123557, Moscow, m. Gruzinskaya St., 52 A, build. 1), e-mail: solovevaea@dmo.org.rzd.ru

³Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia (603950, Nizhny Novgorod, Russia, Pozharsky and Minin square, 10/1)

High social and economic importance of urolithiasis for health authorities is due to high incidence of the disease, its frequent recurrence, long periods of hospitalization and patient disability, and high cost of hospital treatment. The purpose of the research is to study organization of inpatient care in urolithiasis treatment in dynamics and to determine its development trends.

For the period from 2014 to 2019 a decrease in frequency of hospitalization associated with profile bed capacity reduction, an increase in annual bed occupancy rate, bed turnover and operational activity, a decrease in the average length of hospital treatment, frequency of re-hospitalization, low percentage of patients who received outpatient treatment after hospital care have been found out. Most indicators of hospital treatment organization do not meet the required standards and targets. The structure of surgical interventions is not up to the current standard of urolithiasis surgery due to lack of up-to-date endoscopic equipment and trained specialists for more effective and safe surgical procedures.

Suggestions to improve the efficiency of hospital bed usage and the quality of hospital treatment for urolithiasis patients have been worked out.

Keywords: urolithiasis, organization of inpatient care.

Введение

Мочекаменная болезнь (уролитиаз, МКБ) составляет третью часть в структуре урологических заболеваний взрослого населения, распространенность по странам достигает 20%, в среднем ежегодный прирост уровня составляет 3–5% [1]. В РФ в 2016 году уровень общей заболеваемости МКБ был 737,5 на 100 тыс. взрослого населения, прирост за 10 лет составил 29,9% [2]. Наряду с ростом заболеваемости МКБ наблюдается высокая частота рецидивов, достигающая 50–75% в интервале 5–10 лет [3].

По локализации конкременты наиболее часто отмечаются в почках (нефролитиаз, код по МКБ-10 N20.0) и мочеточниках (уретеролитиаз, N20.1). Почечная колика, классифицированная в отдельную подгруппу (N23), в научной литературе рассматривается и как отдельная нозология, встречающаяся с частотой 10–12%, и как осложнение МКБ [4]. В числе частых осложнений уролитиаза также гидронефроз почки, приводящий при двустороннем процессе к хронической почечной недостаточности (ХПН), калькулезный пиелонефрит, нефрогенная гипертензия и др. Наиболее грозным осложнением является обструктивная экскреторная анурия, приводящая к острой почечной недостаточности и уро-

сепсису, что требует экстренного хирургического вмешательства [5]. При неадекватном лечении и в отсутствии метафилактики после оперативного удаления камней в 11% случаев МКБ приводит к ХПН и инвалидности [6].

Пациенты с МКБ составляют 30–40% контингента урологических стационаров и в большинстве представлены лицами наиболее активного трудоспособного возраста – 30–55 лет [7, 8]. Социально-экономическое значение данного заболевания для здравоохранения обусловлено, прежде всего, высокой частотой экстренной и повторной госпитализации вследствие частого рецидивирования, длительными сроками стационарного лечения и потери трудоспособности. На этапе госпитализации особо важное значение приобретают вопросы согласованности действий амбулаторного и стационарного звена урологической помощи, материально-технического и кадрового обеспечения стационаров, применения современных технологий хирургического лечения. В этой связи целью настоящего исследования было изучить в динамике показатели организации стационарной урологической помощи при лечении МКБ и определить тенденции ее развития.

Материал и методы

Исследование проведено на территории Кировской области (КО), являющейся административной единицей Приволжского федерального округа. Численность населения в 2019 г. составила 1 272 109 и характеризовалась ежегодной убылью на 6–10 тыс. человек [9]. Основным источником информации о стационарном лечении пациентов по поводу МКБ послужили данные, представленные ТФОМС КО за 2014–2019 гг., отдельные сведения были получены из годовых отчетов о работе урологической службы МЗ КО. По данным госпитализации 18 740 пациентов с МКБ были рассчитаны показатели уровня госпитализации пациентов с МКБ в стационары КО, соотношения частоты применения оперативных и консервативных методов лечения, структуры госпитализации по отдельным нозологическим формам МКБ и методам оперативных вмешательств, частоты и длительности повторных госпитализаций и амбулаторного лечения после выписки из стационара. Полученные показатели анализировали в динамике и в сравнительном аспекте с целевыми значениями ППГГ Правительства КО, клиническими рекомендациями и данными литературы.

Для статистического анализа рассчитывались показатели динамического ряда (% прироста/убыли), средние, интенсивные и экстенсивные показатели, а также показатели соотношения и наглядности. Характер распределения значений рядов данных оценивался с помощью W-критерия Шапиро – Уилка. В случае соответствия закону нормального распределения для оценки уровня статистической значимости различий использовали t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок, при несоответствии – непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Выявленные различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$, соответствующую 95% вероятность безошибочного прогноза. Статистические расчеты выполнены на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 6.0.

Результаты исследования

В КО по состоянию на 2019 г. стационарная урологическая помощь оказывалась на 159 койках, развернутых на базе 2 профильных и 7 хирургических отделений в 9 учреждениях области. В их числе в стационарах города (больницы 1–2 уровня оказания медицинской помощи) развернуто 112 коек, в районах (больницы 3 уровня) – 10 коек, 37 коек – в стационарах ведомственного и федерального подчинения. Экстренная помощь оказывалась в урологическом отделении Кировской городской клинической больницы (КО ГБУЗ ГКБ № 6) и в 2 хирургических отделениях ЦРБ области. Остальные районы в экстренных случаях обслуживались специалистами клинической областной больницы с выездами в районы и транспортировкой пациентов, в том числе с помощью санитарной авиации.

Средний возраст пациентов, госпитализированных в стационары КО по поводу МКБ в 2014–2019 гг., составил $49,0 \pm 0,91$ у мужчин и $51,1 \pm 0,97$ у женщин, их доля оказалась почти равная – 50,3% и 49,7%. Демографические характеристики немного отличаются от данных литературы, согласно которым средний возраст пациентов при данной патологии составляет 43–46 лет, соотношение мужчин и женщин – 1,3/1 [8, 10].

По средним данным исследуемого периода в стационар наиболее часто поступают пациенты с камнями почек (N 20.0) – 34,3%, мочеточников (N 20.1) – 33,1%, почек и мочеточников (N 20.2). С почечной коликой (N 23) госпитализировалась пятая часть контингента (19,2%). К сожалению, сведения об экстренной и плановой госпитализации не учитываются ТФОМС, поэтому об их соотношении можно судить только по пациентам, поступившим в стационары с почечной коликой.

Уровень госпитализации с МКБ в среднем за изучаемый период составил 2,42‰ с разбросом по годам $\pm 0,16\%$ и средней убылью к 2019 г. -2,8%, таблица 1. Рекомендуемый уровень госпитализации по профилю «Урология» (в т.ч. детская урология-андрология) – 5,05 на 1000 населения [11]. Снижение госпитализаций связано не с уменьшением заболеваемости населения и потребности в стационарной помощи, а с сокращением профильного коечного фонда в стационарах круглосуточного пребывания в рамках программы ресурсосбережения и развития стационарозамещающих форм в здравоохранении КО. Наиболее значимое сокращение профильных коек происходило в 2011–2012 гг., когда в районах КО была свернута почти половина, в городе – 1/6 часть коечного фонда. При этом форма обслуживания урологических пациентов в дневных стационарах внедряется недостаточно интенсивно, о чем ежегодно упоминается в отчетах урологической службы МЗ КО. По состоянию на 2019 год в области развернуто всего 12 коек дневного пребывания – 10 в городе и 2 – в районах (при среднегодовой занятости коек 331,2 было пролечено 334 пациента со средней длительностью лечения 5,9 дней). В итоге в настоящий момент уровень развития стационарозамещающих форм обслуживания не позволяет компенсировать потребности населения в стационарной урологической помощи.

Таблица 1

Динамика уровня госпитализации пациентов с МКБ (на 1000 населения)

Годы	Число госпитализированных (абс.)	Численность населения	Уровень госпитализации (в ‰)	% прироста, убыли
2014	3264	1310929	2,49	-
2015	3145	1 304 348	2,41	-3,32
2016	3170	1297474	2,44	+1,24
2017	3091	1291684	2,39	-2,09
2018	2994	1283238	2,33	-2,58
2019	3076	1 272 109	2,42	+3,86
Итого	18 740	7 759782	2,42	-

В период 2014–2019 гг. глобальных реорганизаций не производилось, коечный фонд в целом по области сократился на 6,5%, показатель обеспеченности урологическими койками – на 3,9% (с 1,30 до 1,25 на 10 тыс. населения). При этом среднегодовая занятость урологической койки возросла с 328 до 338 (на 3,0%), оборот койки – с 38,4 до 41,0 (6,5%) [12]. Обеспеченность врачами, оказывающими профильную медицинскую помощь, за исследуемый период повысилась не значительно – с 0,22 до 0,23 (+4,4%), рекомендуемый уровень – 0,5 на 10 тыс. населения [11]. Дефицит урологов в 2019 г. составил 13 подго-

товленных специалистов для работы в медицинских учреждениях г. Кирова и 7 – в ЦРБ.

Оперативная активность за исследуемые годы выросла существенно, количество операций на 1 урологическую койку увеличилось на 45,7%. Показатель соотношения пациентов, получивших оперативное и консервативное лечение по поводу МКБ, за исследуемый период плавно снижался с 1/4,1 до 1/2,4, таблица 2. То есть если в 2014 г. оперативное лечение получал только каждый 5-й госпитализированный пациент (19,5%), то в 2019 г. – почти каждый 3-й (29,4%). Вместе с тем достигнутые показатели пока еще далеки от плановых ($\leq 75\%$), имеющих целью сократить необоснованное использование дорогостоящего коечного фонда стационаров круглосуточного пребывания [13].

Структура оперативных вмешательств при МКБ в среднем за 2014–2019 гг. на 1/4 представлена дистанционной литотрипсией (ДЛТ; 25,9%), на 1/4 – уретероскопией (УРС – эндоскопическая контактная уретеролитотрипсия с литоэкстракцией; 25,5%), на 1/10 – перкутанной нефролитотомией (нефролитотомия – ПНЛ; 10,0%).

В последних отечественных и зарубежных клинических рекомендациях приведены четкие указания по современной хирургии МКБ. В частности, пациентам с камнями мочеточника в качестве метода первой линии рекомендуется ДЛТ и/или жесткая УРС. Последняя более эффективна в части полного избавления от камней в пределах одного сеанса, при удалении крупных камней (>10 мм) верхней трети мочеточника, а также более безопасна при плотных камнях (>1000 НУ), ожирении, нарушении свертываемости крови, аневризмах крупных артерий. При невозможности ретроградного (трансуретрального) доступа и неэффективности ДЛТ и УРС при средних и крупных (>1 см) и/или вколоченных камнях в качестве альтернативных методов применяются антеградная перкутанная уретеролитотрипсия или лапароскопическая уретеролитотомия. Последняя, несмотря на свою эффективность (частота полного избавления от конкрементов достигает 100%), в большинстве случаев не считается терапией первой линии ввиду инвазивности, более длительного срока восстановления и более высокого риска осложнений по сравнению с ДЛТ и УРС. Открытую уретеролитотомию выполняют в исключительных случаях при невозможности применения вышеназванных методов [14].

Таблица 2

Динамика соотношения пациентов, пролеченных в стационаре оперативным и консервативным методами

Годы	ОЛ*		КЛ*		Всего		Соотношение О : К
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
2014	636	19,5	2628	80,5	3264	100	1 : 4,1
2015	654	20,8	2491	79,2	3145	100	1 : 3,8
2016	705	22,2	2465	77,8	3170	100	1 : 3,5
2017	779	25,2	2312	74,8	3091	100	1 : 3,0
2018	816	27,3	2178	72,7	2994	100	1 : 2,7
2019	904	29,4	2172	70,6	3076	100	1 : 2,4
Итого	4494	24,0	14246	76,0	18740	100	1 : 3,2

* ОЛ – оперативное лечение; КЛ – консервативное лечение.

При камнях почек размером < 2 см рекомендуются ДЛТ, гибкая УРС, предпочтительно гольмиевым лазером, а также ПНЛ. При крупных камнях (> 2 см) лечение начинают с ПНЛ, поскольку ДЛТ в таких случаях требует многократных сеансов и сопряжена с риском обструкции мочеточника (колика, «каменная дорожка»), а эффективность гибкой УРС достоверно ниже при камнях более 3 см [15]. Лапароскопическую (ЛО) и открытую операцию (ОО; открытая нефро- и пиелолитотомия) проводят в редких случаях, когда ДЛТ, ПНЛ и УРС оказались неэффективными [1].

Применение ДЛТ в качестве операции первого выбора без специальных показаний в настоящее время также не оправдано. ДЛТ показана при сохранной уродинамике и наиболее эффективна при камнях лоханки почки размерами до 2,0 см и мочеточника до 1,0 см [16]. В то же время ее травмобезопасность значительно уступает эндоскопическим методам. После ДЛТ, особенно крупных камней, нередко образуется «каменная дорожка», которая требует повторных сеансов литотрипсии, стентирования мочеточника, повторных оперативных вмешательств. Сама ДЛТ сопряжена с риском травмы почки с образованием паранефральных гематом, профузной гематурии, нефросклероза уже на 10-е сутки после процедуры [17].

Дренирование верхних мочевыводящих путей (ВМП) пациентам с МКБ и признаками острой мочевой инфекции на фоне обструкции мочеточника проводят посредством установки мочеточникового стента или катетера, либо чрескожной пункционной нефростомии. В структуре оперативных вмешательств дренирующие операции выступают как отдельный вид хирургического лечения и как вспомогательная часть современных методов лечения МКБ [18].

На сегодняшний день активное применение эндуурологических пособий в лечении МКБ значительно уменьшило количество показаний к открытым операциям, которые теперь в развитых странах составляют около 1,5% всех вмешательств по поводу удаления конкрементов, а в развивающихся государствах доля таких операций за последние годы снизилась с 26,2 до 3,5%. В передовых урологических клиниках в настоящее время все чаще применяют комбинированные методы оперативного лечения МКБ, сочетая ДЛТ с эндохирургией [7, 19].

Ситуация по структуре оперативных вмешательств при МКБ в стационарах КО, представленная на рис. 1, отражает современные эволюционные тенденции, но не в полной мере. Внедрение эндохирургических методов и отказ от травматичных ОО происходит достаточно медленно, частота применения ДЛТ не снижается, ЛО выполняются в единичных случаях. В то же время можно отметить увеличение частоты применения комбинированных методов оперативных пособий (УРС + ПНЛ или ДЛТ + УРС и др. комбинации), а также выраженный прирост дренирующих операций (ДО), необходимых на предварительном этапе перед дроблением крупных камней и позволяющих предотвратить серьезные осложнения (сепсис, некупирующаяся почечная колика, деструктивный пиелонефрит) [20]. За исследуемый период лет количество оперативных вмешательств на одного пациента с 1,1 увеличилось до 1,3.

Выявленные отступления от современных клинических стандартов хирургии МКБ обусловлены недостатком технического оснащения урологических

отделений, в особенности эндовидеохирургическим оборудованием. Как указано в отчете урологической службы МЗ КО за 2019 г., ни одна урологическая клиника КО не отвечает стандарту оснащения в полном объеме в соответствии с приказом МЗ РФ № 907н от 12.11.2012 г. [21].

Продолжительность госпитализации в среднем за изучаемый период составила 7,9 дней, и этот по-

казатель значительно варьировал в зависимости от вида лечения и нозологической формы МКБ, таблица 3. Суммарно по всем нозологиям оперативное лечение продолжалось существенно больше – 10,9 дней, консервативное – 6,5 дней ($p = 0,003$). Консервативное лечение включает купирование приступа почечной колики, камнеизгоняющую (литокинетическую) терапию и литолиз (растворение камней) [5].

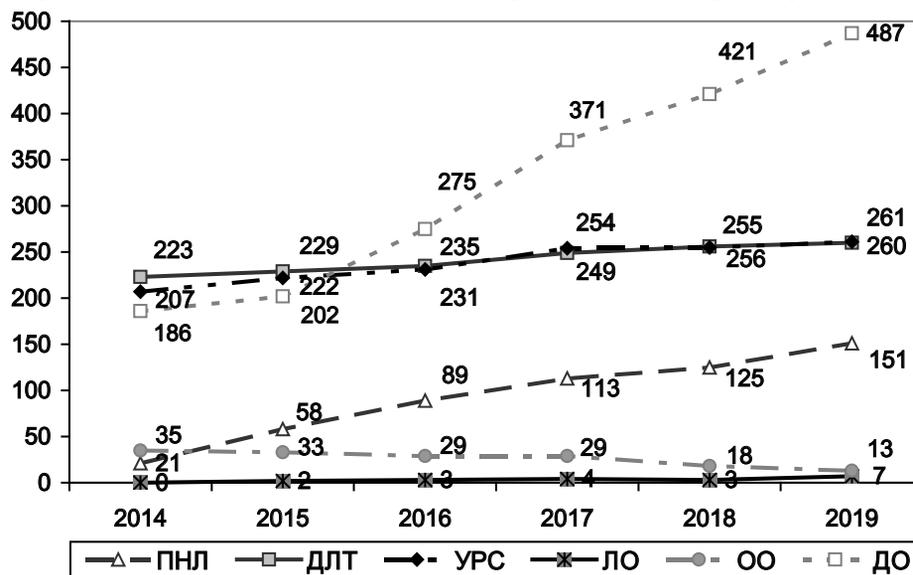


Рис. 1. Динамика оперативных вмешательств по поводу МКБ в 2014-2019 гг. (абс. значения)

Примечание: ПНЛ – перкутанная нефролитотрипсия с литоэкстракцией; ДЛТ – дистанционная литотрипсия; УРС – уретероскопия; ЛО – лапароскопическая операция (нефро- и пиелолитотомия); ОО – открытая операция; ДО – дренирующие операции мочевыводящих путей.

Таблица 3

Средняя длительность стационарного лечения различных нозологических форм МКБ (коды по МКБ-10*; средние данные за 2014–2019 гг.)

Коды МКБ-10	ОЛ ¹		КЛ ¹		Всего	
	койко-дни / число пациентов	% прироста, убыли 2014–2019 гг.	койко-дни / число пациентов	% прироста, убыли 2014–2019 гг.	койко-дни / число пациентов	% прироста, убыли 2014–2019 гг.
N20.0	12,5	-33,6	7,3	-25,0	8,0	-30,5
N20.1	9,2	-25,7	6,7	-12,7	7,4	-21,6
N20.2	10,5	-9,9	7,0	-7,1	8,1	-8,8
N20.9	11,5	-23,1	6,0	-18,8	6,1	-21,6
N21.1	8,2	+12,5	4,7	-40,0	6,3	-8,3
N21.8	0,0	-	7,6	+27,6	7,6	+27,6
N23	6,6	-14,4	4,8	-4,1	4,9	-10,8
Итого	10,9	-16,8	6,5	-13,4	7,9	-15,5

¹ ОЛ – оперативное лечение; КЛ – консервативное лечение.

* Коды МКБ-10: N20.0 – камни почки, коралловидные конкременты

N20.1 – камни мочеточника; N20.2 – камни почек с камнями мочеточника

N20.9 – мочевые камни неуточненные, калькулезный пиелонефрит

N21.1 – камни в уретре; N21.8 – другие камни в нижних отделах мочевых путей

N23 – почечная колика неуточненная

При консервативном лечении наибольший койко-день отмечен при госпитализации с камнями почек и мочеточника (N20.2; 7,0 дней) и другими камнями нижних отделов мочевых путей (N21.8; 7,6 дней), при оперативном лечении – с камнями почки (N20.0; 12,5 дней), неуточненными мочевыми кам-

нями и калькулезным пиелонефритом (N20.9; 11,5 дней), камнями почек и мочеточника (N20.2; 10,5 дней). Наименьший койко-день определен при лечении почечной колики – 4,9 дней, в том числе 6,6 – при оперативном и 4,8 дней при консервативном лечении. Данный показатель коррелирует с данными литерату-

ры, в урологических стационарах г. Москвы пациенты с почечной коликой пребывают $5,0 \pm 2,49$ дня [8].

Важно отметить, что за исследуемый период продолжительность госпитализации сократилась на 15,5%, в том числе при оперативном – на 16,8%, при консервативном лечении – на 13,4%. В то же время плановый показатель 2020 г. по профилю «Урология» $\geq 7,2$ дней [13], следовательно, в стационарах КО, особенно 2–3 уровня, где в основном и производятся операции, пока еще сохраняется недостаточный уровень эффективности использования коечного фонда. По мнению экспертов, среди стационарных пациентов с МКБ до 15% выполненных койко-дней экономически не обоснованы, повышение эффективности использования коечного фонда должно происходить за счет интенсификации начального и активного периодов и сокращения заключительного периода лечебного процесса (плановая госпитализация при полном обследовании на амбулаторном этапе, внедрение передовых методов эндохирургии, диагностические манипуляции и долечивание в условиях дневного стационара), а также за счет передачи не менее 6% койко-дней в дневной стационар [22].

Частота повторных госпитализаций ожидаемо меньше среди оперированных пациентов – 0,7% против 4,0% – среди пациентов, пролеченных консервативно ($p < 0,001$), таблица 4. Подобное соотношение наблюдается в последние 2 года, в 2014–2016 гг. после оперативного лечения на 1% повторной госпитализации приходилось 7–9% пациентов после консер-

вативного лечения ($p < 0,001$). Повторные операции выполняются при невозможности одномоментного полного удаления крупного или коралловидного конкремента, а также при наличии значимых резидуальных фрагментов, причем данная тактика, как правило, планируется изначально. Несмотря на увеличение количества анестезий, сокращается общий объем кровопотери и инфекционных осложнений. Лечение резидуальных конкрементов также проводят с помощью ДЛТ, ПНЛ и УРС [23].

Отсутствие в базе данных ТФОМС причин повторной госпитализации пациентов с МКБ в стационары КО не позволило сделать полноценные выводы о качестве стационарного лечения. В то же время по данным литературы повторная госпитализация после консервативного лечения в большинстве случаев не является плановой и может быть обусловлена рецидивным камнеобразованием, но чаще – повторным эпизодом почечной колики, что может свидетельствовать об изначально неправильно подобранной тактике лечения [22]. Урологи отмечают, что лечить больных, имеющих рецидивные камни, значительно сложнее, чем пациентов с первичными камнями почек. Процент тяжелых осложнений увеличивается пропорционально частоте оперативных вмешательств у больных с нефролитиазом, а число вторичных нефрэктомий в этих случаях возрастает до 36%. Высока послеоперационная летальность при выполнении повторных оперативных вмешательств на почках при нефролитиазе [18].

Таблица 4

Частота и длительность повторной госпитализации после оперативного и консервативного лечения МКБ за 2014–2019 гг. (средние данные и %)

Год	Средняя длительность (дни)				Частота случаев (%)			
	ОЛ ¹	КЛ ¹	p	Всего	ОЛ ¹	КЛ ¹	p	Всего
2014	8,4	7,3	0,314	7,4	1,0	8,2	<0,001	9,2
2015	10,7	7,1	<0,001*	9,3	1,3	9,0	<0,001*	10,3
2016	7,2	6,9	0,707	7,1	1,4	7,5	<0,001*	8,9
2017	8,4	6,9	0,017*	7,6	1,6	6,6	<0,001*	8,2
2018	7,1	7,1	0,927	7,1	1,2	4,4	<0,001*	5,6
2019	9,0	6,2	0,05*	7,6	0,5	1,3	<0,001*	1,8
2014–2019	8,4	7,1	0,001*	7,3	0,7	4,0	<0,001*	4,7

Примечание: * статистические различия достоверны при $p \leq 0,05$.

¹ ОЛ – оперативное лечение; КЛ – консервативное лечение.

По предоставленным данным, средняя длительность повторной госпитализации выше среди оперированных пациентов – 8,4 дней против 7,1 – после консервативного лечения ($p = 0,001$), таблица 4. Для хирургических пациентов это вполне оправданно, поскольку повторная госпитализация обычно связана с плановым вторым этапом оперативного лечения. В случае первично консервативно пролеченных пациентов последующая госпитализация может быть связана с необходимостью хирургического вмешательства, и тогда ее пролонгация также обоснована. Вместе с тем расчеты показали что среди этих пациентов средняя длительность повторной госпитализации оказалась на 8,5% больше первичной.

О полноте и качестве лечения пациентов с МКБ можно судить по данным амбулаторного лечения после выписки из стационара. Общеизвестно, что как бы эффективно не была проведена операция по удалению камня, без последующей комплексной и индивидуально подобранной метафилактики конеч-

ный результат лечения будет неудовлетворительным. Десятилетнее исследование показало, что рецидив заболевания после оперативного удаления камня у больных, не получавших адекватного лечения и оставшихся без наблюдения, констатируется в 78,5% случаев, тогда как у лиц, получавших противорецидивное лечение, частота рецидивов оказалась в 3 раза меньшей (21,5%) [24].

По данным ТФОМС, в среднем за исследуемый период амбулаторное лечение после выписки из стационара получили только 3,8% пациентов, в том числе 4,9% – после оперативного и 3,7% – после консервативного лечения. В основном это были пациенты после стационарного лечения камней почки (45,8%) и мочеточника (47,2%), после почечной колики амбулаторное лечение получили всего 2% пациентов. Средняя длительность амбулаторного лечения составила 9,7 дней (11,4 – после оперативного и 9,2 дней – после консервативного лечения).

Обсуждение

Проведенное исследование позволило охарактеризовать контингент пациентов с МКБ, поступающих в стационары КО: средний возраст мужчин – 49, женщин – 51 год, состав – без значимых гендерных различий. В ранговой структуре нозологических форм МКБ ведущие места занимают конкременты почек, мочеточников и почечная колика.

Анализ организации стационарной урологической помощи пациентам данного профиля в 2014 – 2019 гг. показал снижение уровня госпитализации и обеспеченности населения урологическими койками и специалистами, обусловленное сокращением профильного коечного фонда в стационарах круглосуточного пребывания, особенно выраженном в районных больницах (3-го уровня). Развитие стационарозамещающих форм урологической помощи пока находится в начальной стадии, и процесс их внедрения необходимо интенсифицировать.

Структура производимых оперативных вмешательств за изучаемый период изменилась существенно, но пока не соответствует современным стандартам хирургии МКБ. Внедрение прогрессивных эндоскопических методов (ПНЛ и УРС) и отказ от инвазивных открытых операций происходит медленно, поэтому ДЛТ, сопряженная с высоким риском травм и других осложнений, до сих пор остается одним из основных методов дробления камней, что обусловлено исключительно недостатком соответствующего эндохирургического оборудования. В целях повышения результативности и эффективности лечения пациентов данного профиля требуется дооснащение стационаров в объеме действующих стандартов и обеспечение специалистами в соответствии с штатными нормативами.

Показатели эффективности использования профильного коечного фонда не соответствуют рекомендуемым нормативам. Оперативная активность за исследуемые годы возросла в 1,5 раза, составив 29,4% (рекомендуемое значение $\leq 75\%$), 2/3 пациентов стационаров по-прежнему лечатся консервативно. Длительность лечения постепенно сокращается (10,9 дней при оперативном и 6,5 дней при консервативном лечении), приближаясь к плановым показателям. В то же время сохраняется высокая частота повторных госпитализаций, особенно среди пациентов, первично пролеченных консервативным методом, что может быть обусловлено изначально неправильно избранной тактикой лечения. Госпитализация с рецидивами в значительной степени предопределяет отсутствие метафилактики. По данным ТФОМС, после выписки из стационара амбулаторное лечение получили всего 3,8% пациентов, что свидетельствует о несогласованности деятельности стационаров и первичного звена на этапе реабилитации.

Выводы

Проведенный анализ организации лечебного процесса для пациентов с МКБ в условиях стационаров КО показал, что повышение качества и эффективности использования дорогостоящей стационарной урологической помощи, в том числе увеличение доли плановых госпитализаций, целесообразно проводить путем следующих реорганизационных мероприятий: 1) увеличение численности и мощности дневных стационаров с передачей им $\leq 5\%$ койко-дней из стационаров круглосуточного пребывания; 2) проведение

диагностических манипуляций перед госпитализацией и части реабилитационных мероприятий после выписки в условиях дневных стационаров; 3) разделение потоков пациентов путем реструктуризации профильного коечного фонда на койки для плановой и экстренной госпитализации с ограничением средней длительности лечения urgentных состояний до 4-х дней; 4) дооснащение стационаров 1–2 уровня требуемым оборудованием и подготовка специалистов для выполнения современных эндохирургических операций; 5) развитие urgentной урологической помощи на базе межрайонных центров; 6) введение маршрутизации пациентов при оказании первичной, скорой и неотложной помощи пациентам с urgentными формами МКБ и коликой; 7) введение стандартов метафилактики на амбулаторном этапе долечивания; 8) дальнейшее повышение оперативной активности; 9) активное внедрение передовых методов эндохирургии МКБ, позволяющих снизить частоту осложнений, повторных госпитализаций и сроки стационарного лечения.

Полученные показатели эффективности использования коечного фонда в дальнейшем планируется дополнить стоимостными показателями в целях экономического обоснования предстоящих реорганизационных изменений урологической службы КО.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература / References

1. Turk C., Neisius A., Petrik A., Seitz C., Skolarikos A., Thomas K. EAU Guidelines on urolithiasis. European Association of Urology. Update of the 2019 version. URL: <http://uroweb.org/guideline/urolithiasis/>
2. Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А., Просяников М.Ю., Голованов С.А., Казаченко А.В., Никушина А.А., Шадеркина В.А. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005–2016 годы) // Экспериментальная и клиническая урология. 2018. № 4. С. 4–14. [Apolihin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A., Prosyannikov M.Yu., Golovanov S.A., Kazachenko A.V., Nikushina A.A., Shaderkina V.A. Urolithiasis in the Russian Federation (2005–2016). *Experimental and Clinical Urology*. 2018; 4: 4–14. (In Russ.)]
3. Яненко Э.К., Меринов Д.С., Константинова О.В., Епишов В.А., Калинин Д.Н. Современные тенденции в эпидемиологии, диагностике и лечении мочекаменной болезни // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. № 3. С. 19–24. [Yanenko E.K., Merinov D.S., Konstantinova O.V., Epishev V.A., Kalinichenko D.N. Modern trends in epidemiology, diagnostic and treatment of urolithiasis. *Experimental and Clinical Urology*. 2012;3:19–24. (In Russ.)]
4. Ghani K, Roghmann F, Sammon J, Trudeau V, Sukumar S, Rahbar H, et al. Emergency department visits in the United States for upper urinary tract stones: trends in hospitalization and charges. *J Urol Elsevier* 2014; 191(1): 90–96. doi: 10.1016/j.juro.2013.07.098.
5. Руденко В.И., Семенякин И.В., Малхасян В.А., Гаджиев Н.К. Мочекаменная болезнь // Урология. 2017. № 2-S2. С. 30–63. [Rudenko V.I., Semenyakin I.V., Malkhasyan V.A., Gadzhiev N.K. Urolithiasis.

- Urologiia*. 2017; (2 S2): 30–63. (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.2-supplement.30-63>.
6. Fisang C., Anding R., Müller S.C. et al. Urolithiasis – an interdisciplinary diagnostic, therapeutic and secondary preventive challenge. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(6): 83–91. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0083.
7. Heers H., Turney B. Trends in urological stone disease: A 5-year update of hospital episode statistics. *BJU International*. 2016; 118(5): 785–789. doi: 10.1111/bju.13520.
8. Малхасян В.А., Иванов В.Ю., Ходырева Л.А., Дударева А.А. и др. Анализ оказания специализированной медицинской помощи пациентам с почечной коликой в урологических стационарах г. Москвы // Экспериментальная и клиническая урология. 2016; 4: 18–25. [Malhasyan V.A., Ivanov V.Yu., Hodyreva L.A., Dudareva A.A., et al. Analysis of specialized medical care to patients with renal colic in Moscow urological hospitals. *Experimental and Clinical Urology*. 2016; 4: 18–25. (In Russ.)]
9. Региональная база статистических данных. Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Кировской области. [Regional'naya baza statisticheskikh dannykh. Territorial'nyi organ Federal'noi sluzhby gosudarstvennoi statistiki po Kirovskoi oblasti. (In Russ.)] Доступно по: <http://statkirov.ru/dg/dg6/dbinet.cgi>. Ссылка активна на 03.09.2020.
10. Strope S., Wolf J., Hollenbeck B. Changes in gender distribution of urinary stone disease. *Urology* 2010; 75(3): 543–546. doi: 10.1016/j.urology.2009.08.007.
11. Письмо МЗ РФ от 21.12.2018 № 11-7/10/1-511 «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов». [Letter of the Ministry of health of the Russian Federation dated 21.12.2018 № 11-7/10/1-511 «O formirovani i ekonomicheskom obosnovanii territorial'noi programmy gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoj pomoshchi na 2019 god i na planovyi period 2020 i 2021 godov». (In Russ.)] Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72044032/> Ссылка активна на 03.09.2020.
12. Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения. Часть V. Кочный фонд (оборот койки и летальность) // Стат. сборник МЗ РФ. М. 2019. С. 40. [Resursy i deyatel'nost' meditsinskikh organizatsii zdavoohraneniya. Part V. Koechnyi fond (oborot koiki i letal'nost'). Stat. sbornik MZ RF. Moscow; 2019. P. 40. (In Russ.)] Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god>. Ссылка активна на 03.09.2020.
13. Постановление правительства Кировской области от 28.12.2019 № 732-П «Об утверждении территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на территории Кировской области на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов». [Resolution of the government of the Kirov region № 732-P of 28.12.2019 «Ob utverzhdanii territorial'noi programmy gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoj pomoshchi na territorii Kirovskoi oblasti na 2019 god i na planovyi period 2020 i 2021 godov». (In Russ.)] Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/973078304>. Ссылка активна на 03.09.2020.
14. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю. Урология. Российские клинические рекомендации. М.:Медфорум; 2017. С. 78–126. [Alyayev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar D.Yu. *Urology. Russian clinical recommendations*. Moscow: Medforum; 2017. P. 78–126. (In Russ.)]
15. Мочекаменная болезнь. Клинические рекомендации. Российское общество урологов. 2019. ID: KP7. [Urolythiasis. Clinical recommendations. Rossiiskoe obshchestvo urologov. 2019. ID: KP7. (In Russ.)] Доступно по: <https://www.oou.ru/public/uploads/ROU/Files/KP%20МКБ%209.pdf>. Ссылка активна на 03.09.2020.
16. Хасигов А.В., Хажоков М.А., Ильяш А.В., и др. Эффективность и безопасность дистанционной ударно-волновой литотрипсии простых лоханочных камней // Вестник урологии. 2017. Т. 5. № 3. С. 39–45. [Khasigov A.V., Khazhokov M.A., Ilyash A.V., et al. Effectiveness and safety of extracorporeal shockwave lithotripsy for uncomplicated pelvic concrements. *Urology Herald*. 2017; 5(3): 39–45. (In Russ.)]. DOI: 10.21886/2308-6424-2017-5-3-39-48.
17. Антонов А.В. Малоинвазивные методы лечения мочекаменной болезни // Урологические ведомости. 2013. Т. 3. № 1. С. 33–38. [Antonov A.V. Minimally invasive treatments for kidney stones disease. *Urologicheskie vedomosti*. 2013; 3(1): 33–38. (In Russ.)].
18. Лопаткин Н.А. Урология. Национальное руководство. М.: Гэотар-Медиа, 2013. С. 610–636. [Lopatkin N.A. *Urology. National guidelines*. Moscow: Geotar-Media; 2013. P. 610–636. (In Russ.)]
19. Россоловский А.Н., Березинец О.Л. Эволюция оперативного лечения нефролитиаза // Урология. 2012. № 3. С. 66–71. [Rossolovskiy A.N., Berezinets O.L. Evolution of surgical treatment of nephrolithiasis. *Urologiia*. 2012; (3): 66–71. (In Russ.)]
20. Hsu L., Li H., Pucheril D., Hansen M., Littleton R., Peabody J., et al. Use of percutaneous nephrostomy and ureteral stenting in management of ureteral obstruction. *World J Nephrol* 2016; 5(2):172–181. doi: 10.5527/wjn.v5.i2.172.
21. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12.11.2012 № 907н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «урология» [Order of the Ministry of health of the Russian Federation № 907n of 12.11.2012 «Ob utverzhdanii Poryadka okazaniya meditsinskoj pomoshchi vzrosloму naseleniyu po profilyu «urologiya». (In Russ.)] Доступно по: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/5482>. Ссылка активна на 03.09.2020.
22. Калининская А.А., Машин А.Г. Анализ эффективности использования койки фонда в урологическом отделении стационара // Менеджер здравоохранения. 2016. № 3. С. 28–33. [Kalininskaya A.A., Mashin A.G. Analysis of the efficiency of the use of hospital beds in the hospital urology department. *Menedzher zdavoohraneniya*. 2016; 3: 28–33. (In Russ.)]
23. Капсаргин Ф.П., Дябкин Е.В., Бережной А.Г. Современные подходы хирургического лечения мочекаменной болезни // Новости хирургии. 2013. Т. 21. № 5. С. 101–106. [Kapsargin F.P., Dyabkin E.V., Bereznoy A.G. The modern surgical approaches to the

treatment of urolithiasis. *Novosti Khirurgii*. 2013; 21(5): 101–106. (In Russ.)]

24. Черепанова Е.В., Дзеранов Н.К. Метафилактика мочекаменной болезни в амбулаторных усло-

виях // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 3. С. 33–39. [Cherepanova E.V., Dzeranov N.K. Outpatient metaphylaxis of urolithiasis. *Experimental and Clinical Urology*. 2010;3:33–39. (In Russ.)]

УДК: 614.255.3

DOI 10.24411/2220-7880-2020-10133

МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ В ИСПРАВИТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ЗАРУБЕЖНЫХ ГОСУДАРСТВАХ

Колосов А.Е., Мильчаков Д.Е., Барбакова Л.М.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: liliabarbakova@yandex.ru

Как и все граждане Российской Федерации, осужденные имеют право на получение медицинской помощи, контроль за реализацией и доступностью которой берет на себя государство. Обеспечение медицинской помощью осужденных лиц, отбывающих наказание в исправительных учреждениях, является важной проблемой современного здравоохранения. Актуальность тематики обусловлена высокой распространенностью заключенных как на территории Российской Федерации, так и в зарубежных странах. В обзоре представлены сведения об особенностях структуры функционирующей системы здравоохранения в исправительных учреждениях России и некоторых зарубежных стран. Приведены краткие данные статистической информации по основным заболеваниям в исправительных учреждениях Российской Федерации. В лаконичной форме изложены сведения об источниках финансирования медицинской помощи пенитенциарной системы России и особенности финансирования некоторых зарубежных стран. В работе проанализированы и описаны основные значимые факторы, влияющие на прогрессирование уже имеющейся патологии, возникновение и развитие новых заболеваний, слабые места здравоохранения современной пенитенциарной системы. Сформулированы и представлены ключевые моменты, на которые стоит обратить особое внимание при дальнейшем развитии здравоохранения в учреждениях федеральной службы исполнения наказаний.

Ключевые слова: социально значимые заболевания, заболеваемость, федеральная служба исполнения наказания.

MEDICAL CARE IN PRISONS OF THE RUSSIAN FEDERATION AND FEATURES OF THE ORGANIZATION OF MEDICAL CARE IN THE FOREIGN COUNTRIES

Kolosov A.E., Milchakov D.E., Barbakova L.M.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: liliabarbakova@yandex.ru

The Russian Federation guarantees medical care to convicted prisoners as they are citizens of the state. The provision of medical care to convicted prisoners serving sentences in detention centers is an important public health problem. The relevance of the topic is due to the prevalence of prisoners both in the Russian Federation and abroad. The reviews provide data on the structural features of a functioning health care system in detention centers of Russia as well as statistics on the incidence of diseases in prisons. Brief data on statistical information about the main diseases in the prisons of the Russian Federation are given below. The source of funding provides information on the sources of financing for medical care in Russia. In this research, we analyzed and used the main significant factors that affect progressing pathologies, incidence of new diseases and vulnerabilities in the healthcare network within the modern penitentiary system. Findings which need to be considered for the progress of healthcare in prisons in the perspective have been listed.

Keywords: socially significant diseases, incidence, federal penitentiary service.

По данным Федеральной службы исполнения наказаний (ФСИН) Российской Федерации (РФ), в местах лишения свободы в России по состоянию на 1 апреля 2020 года находится 517 028 заключенных. Безусловный лидер среди государств по процентному соотношению заключенных – Соединенные Штаты Америки (США): численность населения США составляет 5% от всего населения планеты, при этом

в государстве содержатся 25% всех заключенных мира [1].

В контексте проблем, затрагивающих медицинское обеспечение осужденных, главная задача заключается в минимизации отражения социальной изоляции на состоянии здоровья лиц, отбывающих наказание в исправительных учреждениях. Определяющую роль в распространении заболеваний в

местах лишения свободы играет низкий социально-бытовой уровень содержания заключенных. Все проблемы вытекают из недостаточного материального обеспечения учреждений пенитенциарной системы. Это и низкий уровень качества питьевой воды, неполноценное питание, переполненность жилых помещений в местах лишения свободы, отсутствие элементарных условий для совершения регулярных гигиенических процедур, недостаток времени, проводимого на свежем воздухе, низкая физическая активность [2]. Сам факт лишения свободы является стрессовым событием для организма, требующим кардинальных перемен в течение короткого периода времени по ряду жизненных обстоятельств [3]. Немаловажную роль играет факт низкой социальной ответственности контингента лиц, подлежащих отбыванию наказания, недостаточность знаний и практических навыков, способствующих сохранению и укреплению здоровья. По результатам научных исследований США, лица, отбывающие наказание в местах лишения свободы, являющиеся носителем вируса, умирают на восемь месяцев раньше по сравнению с подобными пациентами среди свободного населения [2]. Важное значение имеет высокий уровень распространенности опасных социально значимых заболеваний и прежде всего инфекционных, в России это: вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), туберкулез, гепатит. По сравнению со средними показателями по России в целом, в местах лишения свободы (по состоянию на 2015 г.) заболеваемость туберкулезом выше в 19,4 раза, ВИЧ-инфекцией – в 26,9 раз, сифилисом – в 8,9 раз (таблица).

Таблица

Сравнительная характеристика заболеваемости инфекционными заболеваниями в учреждениях ФСИН и по России в целом

Заболевание	Заболеваемость по России в целом	Заболеваемость в ФСИН РФ (на 100 тыс. осужденных)
Туберкулез	57,7	1120,1
ВИЧ-инфекция*	68,5	1844,9
Сифилис	23,5	209,3

*ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

Среди всех впервые зарегистрированных пациентов ФСИН в следственных изоляторах в 2015 г. выявлено: 46,0% с туберкулезом, 84,6% с ВИЧ-инфекцией и 96,6% заболевших сифилисом [4].

По результатам исследований, проведенных американскими учеными, в уголовно-исполнительных учреждениях США содержатся 35% всех больных туберкулезом; 12% больных гепатитом В; 29% больных гепатитом С; 30% ВИЧ-инфицированных; 8,5% больных бронхиальной астмой; 4,8% страдающих сахарным диабетом; 18,3% имеющих гипертоническую болезнь; до 30% осужденных имеют психические отклонения [1]. В России за период десятилетия 1990-х годов показатель смертности осужденных увеличился в 3,2 раза (с 323,0 до 1027,3 на 100 тыс. осужденных). Исследования состояния здоровья в уголовно-исполнительных системах (УИС) РФ во второй половине 1990-х годов показали, что в структуре заболеваемости осужденных ведущие места занимали болезни органов дыхания – 23,5% (острые респираторные вирусные инфекции, хрониче-

ские неспецифические заболевания легких, пневмония и пр.); психические расстройства – 19,6% (хронический алкоголизм, наркомания и пр.), инфекционные и паразитарные болезни – 17,3% (туберкулез, инфекции, передаваемые половым путем, и пр.), болезни кожи и подкожной клетчатки – 10,9% (чесотка, педикулез и пр.). В местах лишения свободы в избыточном количестве представлены лица с патологией психической сферы. За последующее десятилетие (2001–2011) показатель заболеваемости туберкулезом в УИС многократно вырос и достиг отметки 4055 на 100 тыс. при смертности от туберкулеза 485 на 100 тыс. населения [5]. С 2002 года по 2018 год в местах лишения свободы зафиксировано снижение числа больных туберкулезом (с 79 431 человек до 16 979 человек), чего нельзя сказать о динамике ВИЧ-инфекции: с 2010 года по 2018 год число ВИЧ-инфицированных увеличилось (с 55 687 человек до 61 417 человек). По данным ФСИН 2019 года, уровень смертности российских заключенных от заболеваний за последние пять лет сократился на 33%. По итогам 2018 года произошло снижение на 11,1% (с 3071 умершего в 2017 году до 2729 – в 2018 году), а смертность от заболеваний сократилась на 10%. При этом смертность от туберкулеза снизилась на 38,6%, от ВИЧ-инфекций – на 24,2%, от сердечно-сосудистых заболеваний – на 1,5%, от онкологических заболеваний – на 5,9%. Численность больных туберкулезом снизилась на 13,9% и составила 16 тыс. 979 человек», – отметили во ФСИН [6–10].

О недостаточной мощности материально-технической базы в здравоохранении УИС свидетельствуют данные о низком уровне технического сопровождения процесса оказания медицинской помощи: более 75% используемой в учреждениях УИС техники является изношенной и относится к 1970–1980-м годам выпуска. Основным нормативно-правовым документом, регламентирующим деятельность медицинских служб в местах лишения свободы, является «Уголовно-исполнительный кодекс РФ» ст. 101 от 08.01.1997 (ред. от 27.12.2019) [11].

По анализу результатов многочисленных европейских исследований, выявлен ряд слабых мест в системе организации процесса оказания медицинской помощи заключенным гражданам. В первую очередь, имеющиеся проблемные места обусловлены отсутствием комплексной грамотно построенной системы организации помощи между заключенными и законопослушным гражданами, отсутствие преемственности между медицинскими частями УИС и общей системой здравоохранения. В подавляющем большинстве, в частности в РФ, медицинские службы УИС работают автономно, что затрудняет решение вопросов о подборе кадров, своевременном повышении квалификации врачей, непрерывном образовании. В роли усугубляющего обстоятельства выступает географический фактор: большинство учреждений пенитенциарной системы, в частности, если речь идет о колониях-поселениях, находятся в отдаленных частях регионов [12]. Наиболее острую нехватку кадров, особенно специалистов узкого профиля, испытывают мегаполисные регионы, в особенности территориальные органы УИС Москвы, Московской области, Санкт-Петербурга, Ленинградской, Свердловской областей. Как известно, во всех государствах, в том числе в России, созданы национальные программы, призванные си-

стематизировать, унифицировать процесс оказания медицинской помощи. Подчинение национальным программам подразумевает четко выстроенную систему, состоящую из полностью укомплектованного медицинского штата, в том числе специалистами узких специальностей, соответствующей квалификации, использование современного дорогостоящего материально-технического снабжения процесса оказания медицинской помощи. На сегодняшний день ведомственная медицинская служба УИС РФ не обладает перечисленными ресурсами в полной мере, что ставит вопрос о целесообразности обособления медицинских подразделений УИС от общей системы министерства здравоохранения РФ [13]. Принимая во внимание еще и высокую загруженность врачебного штата, остро встает проблема возможности выездов врачей на научные конгрессы и конференции, что, в свою очередь, вносит мрачные коррективы в обмен опытом и непосредственно накладывает отпечаток на практическую деятельность врача [1].

В настоящее время во всем мире условно выделяют две ведущие модели реализации медицинской помощи в пенитенциарной системе: внутренняя – наличие собственного медицинского подразделения УИС с отдельным штатом врачей и медицинского персонала, и внешняя (так называемая система «go structure» междунар.) – предполагает направление заключенных, нуждающихся в медицинской помощи, во внешние учреждения, привлечение медицинских кадров из штата медицинских учреждений общей системы здравоохранения государства. В качестве третьего, широко используемого в большинстве государств вида, выделяют смешанную организацию, вбирающую в себя черты каждой. В РФ используется следующий принцип: при наличии возможностей оказания медицинской помощи в ведомственных учреждениях пенитенциарной системы, помощь оказывается в них, то есть на территории отбывания наказания, при отсутствии таковых медицинских условий, осужденных пациентов переводят в учреждения общей сети здравоохранения, где им оказывается помощь наряду с законопослушными гражданами. В США медицинская служба пенитенциарных систем является собственным подразделением. Финансирование осуществляется из средств федерального бюджета. Особенностью общей системы здравоохранения США является функционирование программы «Medicaid», роль которой – финансовая поддержка и оказание помощи социально незащищенным гражданам: в первую очередь, речь идет о гражданах, находящихся за чертой бедности, а также категории инвалидов, жителей домов престарелых. В последние годы в штатах ведутся работы по расширению границ реализации данной программы и внедрению программы в пенитенциарную систему [14–16].

Финансирование медицинской помощи пенитенциарных систем в большинстве государств осуществляет министерство юстиции (министерство внутренних дел) (Россия, Испания), в ряде государств финансирование осуществляет общая система здравоохранения (Англия, Норвегия, Уэльс, Кипр). Финансирование может быть смешанным (Венгрия, Швеция, Дания). Кроме того в ряде стран в финансирование медицинской помощи пенитенциарных систем входят социальные взносы (Франция), отчисления организаций медицинского страхования (Чехия) [6].

Начиная с середины XIX века стали проводиться международные конгрессы с целью решения пенитенциарных проблем, результатом деятельности которых стало появление разработок, которые поначалу носили лишь рекомендательный характер. В настоящее время существует широкий ряд нормативно-правовых документов, принятых Организацией Объединенных Наций, определяющие развитие пенитенциарных систем, в частности, их медицинской службы: минимальные стандартные правила обращения с заключенными (1955), свод принципов защиты всех лиц, подвергаемых задержанию или заключению (1988), основные принципы обращения с заключенными (1990) [14, 17]. Стоит отметить, что, невзирая на существование правил, утвержденных на международном уровне, каждое государство оставляет за собой право внесения деталей организации медицинской помощи заключенным. Так, в Германии, в реализации оказания медицинской помощи существует три вида тюрем: открытого типа (аналог наших колоний-поселений), закрытого типа и тюрьмы с более мягкими условиями содержания, в которых находится наиболее уязвимая в отношении здоровья группа заключенных [2].

Таким образом, на сегодняшний день медицинская помощь исправительных учреждений РФ не является совершенной, и не может обеспечивать должный уровень медицинского обеспечения заключенных. Главными причинами этого являются недостаточное финансирование пенитенциарной системы, недостаток специализированных кадров. Особое внимание в совершенствовании медицинской помощи пенитенциарной системы РФ следует уделять улучшению условий содержания осужденных лиц, снабжению процесса оказания помощи необходимой лечебно-диагностической аппаратурой, лекарственными средствами, стоит укреплять исправительные учреждения высококвалифицированными специалистами общего профиля, отточить преемственность между системой здравоохранения ФСИН и учреждениями гражданской медицины. Помимо этого важную роль играет организация мероприятий направленных на замедление прогрессирования имеющихся заболеваний, своевременную диагностику патологии, приобретенной в стенах исправительных учреждений, изоляцию лиц, имеющих начальные признаки инфекционных заболеваний. Проводить работу, направленную на повышение уровня санитарно-гигиенической грамотности заключенных, на сохранение и укрепление здоровья.

Литература/References

1. Пономарев С.Б., Туленков А.М. Медико-социальные проблемы лиц, освобождающихся из мест лишения свободы // Ведомости уголовно-исполнительной системы. 2019. № 1. С. 48–51. [Ponomarev S. B., Tulenkov A. M. Socio-medical problems of persons released from prison. *Vedomosti ugovolno-ispolnitel'noi sistemy*. 2019;1:48–51. (In Russ.)]
2. Мишустин С.П., Ежова О.Н. Зарубежный опыт лечения заключенных, имеющих проблемы со здоровьем // Ведомости уголовно-исполнительной системы. 2017. № 4. С. 16–19. [Mishustin S. P., Ezhova O. N. Foreign experience in the treatment of prisoners with health problems. *Vedomosti ugovolno-ispolnitel'noi sistemy*. 2017;4:16–19. (In Russ.)]

3. Massoglia M. Pridemore W. A. Incarceration and Health. *Health Aff (Millwood)*. *Author manuscript*. 2015. № 34(12): 2044–2051. doi:10.1377/hlthaff.2015.0668
4. Михайлова Ю.В., Нечаева О.Б., Самарина Е.А., Тихонова Ю.В., Шикина И.Б. Инфекционные социально значимые заболевания в местах лишения свободы // *Здравоохранение Российской Федерации*. 2017. № 61 (1) С. 29–35. [Mikhaylova Yu.V., Nechaeva O.B., Samarina E.A., Tihonova YU.V., Shikina I.B. Infectious diseases of public significant in prisons. *Zdravoohranenie Rossiiskoi Federatsii*. 2017;(61-1): 29-35. (In Russ.)] DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0044-197X-2017-61-1-29-35>
5. Тимерзянов М.И. Медико-социальные проблемы здоровья осужденных и оказания медицинской помощи данной категории // *Казанский медицинский журнал*. 2015. Том 96. № 6. С. 1043–1049. [Socio-medical problems of the health of convicts and the provision of medical care in this category. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2015; 96(6):1043-1049. (In Russ.)] DOI: 10.17750/KMJ2015-1043
6. Кадралиева Ж.И. К вопросу о заболеваниях в местах лишения свободы // *Символ науки*. 2019. № 11. С. 70–72. [Kadralieva Zh.I. On the issue of morbidity in prisons. *Simvol nauki*. 2019;11:70–72. (In Russ.)]
7. Галимзянов Х.М., Ишков Ю.В. Особенности профилактики ВИЧ-инфекции среди лиц, содержащихся в пенитенциарных учреждениях России и зарубежных стран // *Астраханский медицинский журнал*. 2010. Т. 5. № 3. С. 124–128. [Galimzyanov H. M., Ishkov Yu. V. Features of the prevention of HIV infections among persons operating in penitentiary institutions in Russia and foreign countries. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal*. 2010;5(3):124–128. (In Russ.)]
8. Загдын З.М. ВИЧ/туберкулез в местах лишения свободы на северо-западе России // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2019. № 1. С.123–143. [Zagdyn Z. M. HIV / tuberculosis in prisons in northwest Russia. *Sovremennye problemy zdravoohraneniya i meditsinskoi statistiki*. 2019;1: 123–143. (In Russ.)] DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10008
9. Абдулова Е.А. Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации, в том числе в учреждениях уголовно-исполнительной системы // *Ведомости уголовно-исполнительной системы*. 2017. № 8. С. 61–64. [Abdulova E.A. Epidemiologic situation on the incidence of HIV infection in the Russian Federation, including in the institution of the court system. *Vedomosti ugovolno-ispolnitel'noi sistemy*. 2017;8:61–64. (In Russ.)]
10. Стерликов С.А., Белиловский Е.М., Пономарёв С.Б., Постольник Г.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в учреждениях федеральной службы исполнения наказаний Российской Федерации // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2018. № 4. С.1–21. [Sterlikov S.A., Belilovskij E.M., Ponomaryov S.B., Postol'nik G.A. Epidemics of tuberculosis in the institution of the federal service for the execution of punishments of the Russian Federation. *Sovremennye problemy zdravoohraneniya i meditsinskoi statistiki*. 2018; 4:1–21. (In Russ.)]
11. Соломенцев В.В. Организация медицинской службы уголовно-исполнительной системы министерства юстиции Российской Федерации на современном этапе // *Время и право*. 2015. № 1. С. 17–20. [Solomentsev V.V. Organization of the service of the penal system of the Ministry of Justice of the Russian Federation at the present stage. *Vremya i pravo*. 2015;1:17–20. (In Russ.)]
12. Нистратова И.С. Проблемы медицинского обеспечения осужденных к лишению свободы, больных социально значимыми заболеваниями // *Трибуна молодого ученого*. 2016. № 5 (78). С. 114–119. [Nistratova I. S. Problems of medical care for prisoners sentenced to imprisonment, sick with socially significant diseases. *Tribuna molodogo uchenogo*. 2016;5(78):114–119. (In Russ.)]
13. Лаврухина Э.А. Практика оказания медицинской помощи осужденным к лишению свободы в России и за рубежом // *Бюллетень науки и практики*. 2019. Т. 5. № 7. С. 283–289. [Lavruhina E. A. The practice of providing medical assistance to those sentenced to freedom in Russia abroad. *Byulleten' nauki i praktiki*. 2019;5 (7):283-289. (In Russ.)] DOI: 10.33619/2414-2948/44
14. Sachini N. Bandara, Haiden A. Huskamp, Lauren E. Riedel, Emma E. McGinty, Johns Hopkins, Daniel Webster, Johns Hopkins Bloomberg, Robert E. Toone, Colleen L. Barry. Leveraging The Affordable Care Act To Enroll Justice-Involved Populations In Medicaid: State And Local Efforts. *Health Aff (Millwood)*. 2015; 34(12): 2044–2051. doi:10.1377/hlthaff.2015.0668.
15. David L. Rosen, Dora M. Dumont, Andrew M. Cislo, Bradley W. Brockmann, Amy Traver, Josiah D. Rich. Medicaid policies and practices in US state prison systems. *American Journal of Public Health*. 2014;104:418–420.
16. David L. Rosen, Catherine A. Grodensky, Tara K. Holley. Federally-assisted healthcare coverage among male state prisoners with chronic health problems. *Plos one*. 2016. P. 1–11. DOI:10.1371/journal.pone.0160085
17. Лукина Е.А. О международных нормах, регламентирующих охрану здоровья осужденных // *Уголовно-исполнительное право*. 2015. № 1. С. 49–54. [Lukina E.A. On international standards governing the protection of the health of convicts. *Ugovolno-ispolnitel'noe pravo*. 2015:49–54. (In Russ.)]

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МНОГОМЕРНОГО СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ РАБОТЫ РЕГИОНАЛЬНОГО ДЕТСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Чагаева Н.В., Пономарева О.В., Петров Б.А., Петров С.Б.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: sbpetrov@mail.ru

Цель исследования: дать оценку результату применения многомерных методов медицинской статистики – кластерному и факторному анализу при изучении показателей профилактической работы медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь детскому населению в масштабах субъекта Российской Федерации.

Данные о показателях профилактической работы и ресурсах здравоохранения районов Кировской области получены путем анализа медико-статистической информации Медицинского информационно-аналитического центра Министерства здравоохранения Кировской области за период с 2017 по 2018 год. В качестве показателей профилактической работы медицинских организаций были взяты: охват плановыми профилактическими осмотрами детского населения, выполнение плана профилактических осмотров детского населения, удельный вес профилактических посещений медицинских организаций по каждому району Кировской области. С целью группировки районов области по близким значениям изучаемых признаков выполнен кластерный анализ методом *k*-средних. Для сокращения объема изучаемых данных и выделения обобщенных переменных, влияющих на показатели профилактической работы, выполнен факторный анализ методом главных компонент.

С помощью кластерного анализа были выделены 3 кластера, статистически значимо отличающиеся по показателям профилактической работы ($p < 0,05$). Факторный анализ позволил выделить 6 факторов, объясняющих 80,57% дисперсии медико-статистических показателей в исследуемых районах. Приоритетным фактором, который возможно использовать в качестве критерия, влияющего на показатели профилактической работы в районах области, можно считать фактор, характеризующий уровень обеспеченности детского населения врачами-педиатрами и уровень совместительства должностей врачей-педиатров (фактор доступности медицинской помощи).

Применение комплекса многомерных методов статистической обработки данных – кластерного и факторного анализа в изучении показателей профилактической работы медицинских организаций, оказывающих ПМСП детскому населению, позволяет классифицировать административные территории по значению показателей профилактической работы, формировать индикаторы, критерии оценки и прогнозирования данных показателей в сфере принятия управленческих решений в системе здравоохранения.

Ключевые слова: управление здравоохранением, детское население, профилактика заболеваний, кластерный анализ, факторный анализ, обработка данных.

STATISTICAL ANALYSIS TO STUDY THE PREVENTIVE WORK OF REGIONAL CHILDREN'S HEALTH

Chagaeva N.V., Ponomareva O.V., Petrov B.A., Petrov S.B.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: sbpetrov@mail.ru

The aim of the study was to evaluate the result of the application of multivariate methods of health statistics cluster and factor analysis when studying indicators for preventive work of medical institutions providing primary health care for children in the scope of the subject of the Russian Federation.

Data on the indicators of preventive work and health resources of the districts in Kirov region were obtained by analyzing medical and statistical information in the period from 2017 to 2018. As indicators for preventive work in medical organizations were taken the following: the coverage of regular preventive medical examinations of the child population, the implementation of the plan of preventive medical examinations of the child population, the proportion of preventive visits to medical institutions in each district of Kirov region.

Using cluster analysis, 3 clusters were identified that differ statistically significantly in terms of preventive work. Using factor analysis, 6 factors were identified. The priority factor that can be used as a criterion that affects the indicators of preventive work in the districts of the region can be considered a factor that characterizes the level of provision of children's population with pediatricians and the level of concurrency of positions of pediatricians. The use of a complex of multidimensional methods of statistical data processing-cluster and factor analysis, allows classifying administrative territories by the value of indicators of preventive medical work, forming indicators, criteria for evaluating and predicting these indicators in the field of managerial decision-making in the health system.

Keywords: health management, children's population, disease prevention, cluster analysis, factor analysis, data science.

Современный этап развития здравоохранения Российской Федерации напрямую связан с поиском и реализацией новых путей повышения качества и доступности оказания медицинской помощи. В сфере здравоохранения главной составляющей изменений является национальный проект «Здравоохранение» с 8 федеральными проектами, направленными на повышение эффективности и качества медицины [1]. Одним из ведущих направлений становится повышение качества медицинской помощи детскому населению в первичном звене, в частности, в рамках федерального проекта «Развитие детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям». Учитывая многофакторность причин детской патологии (в том числе и экологические факторы [2]), снижение уровня заболеваемости и смертности детского населения, в соответствии со структурой данного проекта, планируется достигнуть, в первую очередь, за счет повышения эффективности профилактической работы медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь (ПМСП) детскому населению. В частности, федеральным проектом предусматривается увеличение охвата детского населения профилактическими осмотрами и повышение доли посещений детьми медицинских организаций с профилактическими целями [3]. В условиях цифровой трансформации современного здравоохранения, изучение и оценку эффективности достижения целевых показателей федерального проекта, можно выполнить с помощью анализа «больших данных» используя многомерные методы статистического анализа и элементы искусственного интеллекта [4, 5].

Цель исследования: дать оценку результату применения многомерных методов медицинской статистики – кластерному и факторному анализу при изучении показателей профилактической работы медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь детскому населению в масштабах субъекта Российской Федерации.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления, кафедры гигиены Кировского ГМУ. Данные о показателях профилактической работы и ресурсах здравоохранения районов Кировской области получены путем анализа медико-статистической информации Медицинского информационно-аналитического центра (МИАЦ) Министерства здравоохранения Кировской области в период с 2017 по 2018 год. В качестве показателей профилактической работы медицинских организаций, оказывающих ПМСП детскому населению, были взяты: охват плановыми профилактическими медицинскими осмотрами детского населения в возрасте от 0 до 14 лет, охват профилактическими медицинскими осмотрами детского населения в возрасте от 15 до 17 лет, выполнение плана профилактических

медицинских осмотров детского населения в возрасте от 0 до 14 лет, выполнение плана профилактических медицинских осмотров детского населения в возрасте от 15 до 17 лет, удельный вес профилактических посещений медицинских организаций по каждому району Кировской области. Для характеристики ресурсов здравоохранения, обеспечивающих профилактическую деятельность, использовались показатели обеспеченности врачами и средними медицинскими работниками, укомплектованности должностей врачей и средних медицинских работников, количества педиатрических участков, укомплектованности должностей врачей-педиатров, коэффициент совместительства врачей-педиатров, функция должности врача-педиатра, количество участков врачей общей практики (ВОП) и показатель обеспеченности ВОП по каждому району. Статистическая обработка включала описание и анализ полученных данных. С целью группировки районов по близким значениям изучаемых признаков выполнен кластерный анализ методом k-средних. Оценка нормальности распределения количественных учетных признаков выполнена с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Данная оценка показала, что исследуемые количественные признаки имеют распределение близкое к нормальному. Количественные данные представлены средней арифметической (M) и средним квадратичным отклонением ($\pm\sigma$). Качественные данные представлены относительными величинами ($P, \%$) и их 95% доверительными интервалами. Расчет 95% доверительных интервалов относительных величин выполнен методом Монте-Карло с помощью программы WinBUGS. Для сокращения объема изучаемых данных и выделения обобщенных переменных, влияющих на показатели профилактической работы, выполнен факторный анализ методом главных компонент с вращением корреляционной матрицы по типу «варимакс» с нормализацией Кайзера. Множественная оценка статистической значимости различий количественных данных выполнена с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с апостериорными парными сравнениями с применением критерия Ньюмена – Кейлса – определялись число F и уровень статистической значимости (p). Оценка статистической значимости различий качественных данных выполнена с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2) с определением значения χ^2 , числа степеней свободы (df) и статистической значимости (p) [6]. В качестве критического уровня статистической значимости различий выбрано значение $p < 0,05$. Статистическая обработка выполнена с помощью программных пакетов MS Excel, Statistica 10.0, WinBUGS 1.4.3.

Результаты исследования

С помощью кластерного анализа были выделены 3 группы (кластера), статистически значимо отличающиеся по показателям профилактической работы. В кластер № 1 вошли 3 района, в кластер № 2 – 12 районов и в кластер № 3 – 24 района области (табл.1).

Таблица 1

Характеристика выделенных кластеров

Кластер	Численность детского населения $M \pm \sigma$	% сельского населения $M \pm \sigma$	Плотность населения чел./м ² $M \pm \sigma$
1	1967,0 \pm 1236,52	45,23 \pm 17,64	5,17 \pm 3,2
2	3241,08 \pm 2799,41	55,37 \pm 17,46	5,26 \pm 3,16
3	2769,5 \pm 2766,01	47,04 \pm 17,76	6,93 \pm 5,96
F ; p	F=0,29; p=0,75	F=0,98; p=0,38	F=0,5; p=0,61

Выделенные кластеры не имеют статистически значимых различий по численности детского населения, плотности населения и проценту сельского населения.

В таблице 2 приведены 95% доверительные интервалы показателей профилактической работы в районах выделенных кластеров.

Таблица 2

Показатели профилактической работы в выделенных кластерах

Кластер	Охват профилактическими медицинскими осмотрами, % (CI95%)		Выполнение плана профилактических осмотров, % (CI95%)	
	Дети 0–14 лет	Дети 15–17 лет	Дети 0–14 лет	Дети 15–17 лет
1	19,6–22,77	5,18–10,17	22,94–26,26	8,02– 3,91
2	70,74–73,88	57,69–63,13	81,2–83,84	65,14–72,84
3	81,0–83,8	86,89–92,36	95,24–96,68	92,47–96,51
χ^2 ; df; p	$\chi^2 = 2428,08$; df = 2; p < 0,001	$\chi^2 = 629,75$; df = 2; p < 0,001	$\chi^2 = 3670,46$; df = 2; p < 0,001	$\chi^2 = 690,35$; df = 2; p < 0,001

В кластер № 1 вошли районы, имеющие статистически значимо меньший уровень охвата профилактическими медицинскими осмотрами и выполнения плана осмотров. Наибольший охват медицинскими осмотрами и выполнение плана наблюдаются в кластере № 3.

В таблице 3 представлен удельный вес профилактических посещений в выделенных кластерах.

В кластер № 1 вошли районы, имеющие статистически значимо меньший удельный вес профилактических посещений. С помощью факторного анализа выделено 6 факторов, объясняющих 80,57% дисперсии медико-статистических показателей в исследуемых районах (кластерах). Наибольшую долю

объясненной дисперсии (23,74%) имеет фактор № 1. Факторные нагрузки в виде коэффициентов корреляции Пирсона изучаемых признаков и выделенных факторов представлены в таблице 4.

Таблица 3

Удельный вес профилактических посещений в выделенных кластерах

Кластер	Удельный вес профилактических посещений, % (CI95%)
1	48,68–49,72
2	51,77–52,86
3	51,0–52,02
χ^2 ; df; p	$\chi^2 = 73,13$; df = 2; p < 0,001

Таблица 4

Показатели факторной нагрузки для выделенных факторов

Показатель	Фактор					
	1	2	3	4	5	6
Врачи, обеспеченность на 10 000 населения	0,28	0,75	0,19	-0,03	0,15	0,08
Врачи, обеспеченность на 10 000 населения, темп прироста	-0,13	0,03	-0,02	0,07	0,10	0,83
Средний медицинский персонал, обеспеченность на 10 000 населения	-0,35	0,22	0,79	0,20	-0,04	-0,09
Средний медицинский, обеспеченность на 10 000 населения, темп прироста	0,14	0,03	0,71	0,03	-0,07	0,46
Врачи, коэффициент совместительства	0,28	0,05	-0,69	0,45	-0,12	0,11
Число педиатрических участков	0,97	-0,08	-0,05	0,02	0,02	-0,09
Врачи-педиатры участковые, число физических лиц	0,96	-0,04	-0,06	0,01	0,21	-0,04
Коэффициент совместительства	0,02	-0,29	0,16	-0,04	-0,84	-0,05
Численность детского населения	0,97	-0,08	-0,08	0,02	0,01	-0,07
Средняя численность детей на участке	0,22	-0,65	-0,14	-0,12	-0,06	0,18
Обеспеченность врачами-педиатрами	0,16	-0,32	0,15	-0,12	0,76	0,09
Число участков ВОП	0,61	0,34	-0,09	-0,05	-0,44	0,10
Обеспеченность ВОП	-0,16	0,84	-0,09	-0,03	-0,34	0,20

Фактор № 1 имеет сильную прямую корреляционную связь с численностью детского населения, количеством педиатрических участков и физических лиц врачей-педиатров. Фактор № 2 имеет сильную прямую связь с показателями обеспеченности врачами, в том числе врачами общей практики, а также умеренную отрицательную связь с показателем средней численности детей на участке. Фактор №3 отличается сильной прямой связью с показателями обеспеченности и темпа прироста количества средних медицинских работников на 10 000 населения. Фактор № 4 харак-

теризуется умеренной прямой связью с показателем коэффициента совместительства врачебного персонала. Фактор № 5 имеет сильную прямую корреляцию с показателем обеспеченности врачами-педиатрами на 10 000 населения и сильную обратную корреляционную связь с коэффициентом совместительства врачей-педиатров участковых. Фактор № 6 характеризуется сильной прямой корреляционной связью с показателем темпа прироста количества врачей на 10 000 населения и прямой умеренной связью с показателем темпа прироста количества среднего медицинского персонала на

10 000 населения. Таким образом, фактор № 1 можно назвать фактором численности детского населения и зависящего от него количества педиатрических участков и врачей педиатров. Фактор № 2 характеризует уровень обеспеченности врачами на 10 000 населения. Фактор № 3 отражает уровень обеспеченности средним медицинским персоналом на 10 000 населения. Фактор № 4 характеризует совместительство врачебных должностей в районе области. Фактор № 5 указывает на уровень обеспеченности врачами-педиатрами на 10 000 населения и значение коэффициента совместительства должностей врачей-педиатров, определяя

тем самым доступность медицинской помощи для детского населения, проживающего в данном районе. Фактор № 6 представляет динамику обеспеченности медицинским персоналом (темп прироста количества врачей и средних медицинских работников на 10 000 населения) и может указывать на интенсивность и качество мероприятий, направленных на повышение доступности медицинской помощи, проводимых в исследуемом районе.

Для каждого кластера районов области были рассчитаны факторные значения выделенных шести факторов (рис. 1).

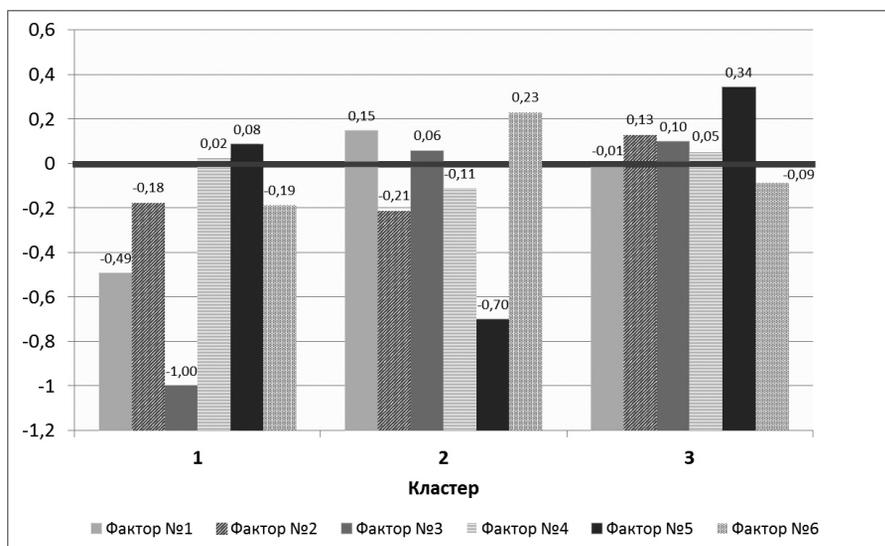


Рис. 1 Факторные значения в кластерах районов области.

Фактор численности детского населения имеет максимальное значение в районах кластера 2 и минимальное значение в районах кластера 1. Фактор уровня обеспеченности врачами на 10 000 населения имеет максимальное значение в районах кластера 3 и минимальное значение в районах кластера 2. Фактор уровня обеспеченности средним медицинским персоналом принимает максимальное значение в районах кластера 3 и минимальное значение в районах кластера 1. Фактор совместительства врачебных должностей отличается максимальным значением в районах кластера 3 и минимальным значением в районах кластера 2. Фактор уровня обеспеченности детского населения врачами-педиатрами и уровня совместительства должностей врачей-педиатров характеризуется максимальным значением в районах, принадлежащих к кластеру 3 и минимальным значением в районах кластеров 1 и 2. Фактор динамики обеспеченности населения медицинским персоналом имеет максимальное значение в районах кластера 2 и минимальное значение в районах кластера 1. Статистически значимые различия между кластерами районов области наблюдаются только по фактору обеспеченности детского населения врачами-педиатрами и совместительства должностей врачей-педиатров ($F=5,37$; $p=0,009$).

Обсуждение

Применение кластерного анализа методом k-средних позволило выполнить районирование административных территорий области по показателям профилактической деятельности: выделено 3 груп-

пы районов области, статистически значимо различающихся по показателям охвата медицинскими осмотрами детского населения, выполнения плана профилактических осмотров и доле посещений медицинских организаций детьми с профилактическими целями. С помощью факторного анализа методом выделения главных компонент получено 6 факторов, объединяющих медико-статистические показатели районов области: фактор численности детского населения и количества педиатрических участков, фактор обеспеченности населения врачами, фактор обеспеченности населения средним медицинским персоналом, фактор совместительства врачебных должностей, фактор обеспеченности детского населения врачами-педиатрами и совместительства должностей врачей-педиатров, фактор динамики обеспеченности населения медицинским персоналом. Группа районов области, объединенная в кластер 1, характеризуется низкими значениями фактора численности детского населения, количества педиатрических участков, минимальным значением фактора обеспеченности населения средним медицинским персоналом и минимальным значением фактора динамики обеспеченности населения медицинским персоналом. Группа районов области, объединенная в кластер 2, отличается высокими значениями факторов численности детского населения, количества педиатрических участков и динамики обеспеченности населения медицинским персоналом, а с другой стороны – минимальным значением фактора обеспеченности детского населения врачами-педиатрами и уровня коэффициента совместительства должностей врачей-

педиатров. Районы области, объединенные в кластер 3, характеризуются высокими значениями факторов обеспеченности врачами и средним медицинским персоналом, самым высоким значением фактора обеспеченности врачами-педиатрами и коэффициента совместительства должностей врачей-педиатров, то есть высокой доступностью медицинской помощи для детского населения. Таким образом, исходя из полученных факторных значений, районы выделенных кластеров можно классифицировать следующим образом: 1. Районы с небольшим количеством детского населения, низкой обеспеченностью средним медицинским персоналом, низкой динамикой прироста уровня обеспеченности населения медицинским персоналом и низкими показателями профилактической работы медицинских организаций, оказывающих ПМСП детскому населению; 2. Районы с большой численностью детского населения и числа педиатрических участков, низким уровнем обеспечения населения врачами-педиатрами, высоким значением коэффициента совместительства, а с другой стороны – с высокими значениями динамики прироста уровня обеспеченности населения врачами и средним медицинским персоналом и промежуточными значениями показателей профилактической работы; 3. Районы, имеющие высокий уровень обеспеченности населения врачами и средним медицинским персоналом, высокий уровень обеспеченности детского населения врачами-педиатрами и низкий коэффициент совместительства должностей врачей-педиатров, имеющие самые высокие показатели профилактической работы. Приоритетным фактором, который возможно использовать в качестве критерия, влияющего на показатели профилактической работы в районах области, можно считать фактор, характеризующий уровень обеспеченности детского населения врачами-педиатрами и уровень совместительства должностей врачей-педиатров, определяющий доступность медицинской помощи для детского населения.

Заключение

Применение комплекса многомерных методов статистической обработки данных – кластерного и факторного анализа в изучении показателей профилактической работы медицинских организаций, оказывающих ПМСП детскому населению, позволяет классифицировать административные территории субъекта Российской Федерации по значению показателей профилактической работы, формировать индикаторы, критерии оценки и прогнозирования данных показателей в сфере принятия управленческих решений в системе здравоохранения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Паспорт национального проекта «Здравоохранение» (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24 декабря 2018 г. № 16) [Passport of the national project «Healthcare» (approved by the Presidium of the Council under the President of the Russian Federation for strategic development and national projects, Protocol №.16 of December 24, 2018) (In Russ.)]

2. Петров С.Б. Медико-экологическая оценка района размещения предприятий теплоэнергетики // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2008. Т. 1. С. 209. [Petrov S. B. Medical and ecological assessment of the area where heat power plants are located. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk*. 2008;1:209(In Russ.)]

3. Паспорт федерального проекта «Развитие детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям» [Development of children's health care, including the creation of a modern infrastructure for providing medical care to the children's population (In Russ.)]

4. Егорова А.В. Цифровизация системы здравоохранения регионов в условиях цифровой экономики // Научный ежегодник Центра анализа и прогнозирования. 2018. № 2. С. 256–261. [Digitalization of the regional healthcare system in the digital economy. *Nauchnyi ezhegodnik Tsentra analiza i prognozirovaniya*. 2018;2:256–261 (In Russ.)]

5. Леонов С.А. Интеграция здравоохранения, образования и информационно-коммуникационных технологий в рамках цифровизации отечественной медицины // Информационные технологии в экономике и менеджменте. 2018. № 3(19). С. 35–39. [Leonov S. A. Integration of healthcare, education and information and communication technologies in the framework of digitalization of National medicine. *Informatsionnye tekhnologii v ekonomike i menedzhmente*. 2018;3(19):35–39 (In Russ.)]

6. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований. М.: Изд-во ЛКИ. 2008. 320 с. [Khalafyan A. A. *Sovremennye statisticheskie metody meditsinskikh issledovaniy*. Moscow: LKI; 2008. 320 p. (In Russ.)]

ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ НОВЫХ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА БИОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЯХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Богачева Н.В., Зайцева И.В., Попова С.В., Коротаева К.Н.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf15@kirovgma.ru

В статье рассмотрены основные виды лабораторных животных, используемые для исследований в фундаментальной медицине.

Показано, что одним из важных направлений использования биологической модели животных является применение их на доклиническом этапе исследования новых иммунобиологических препаратов. Рассмотрены основные проблемы, возникающие при изучении иммунобиологических препаратов на животных: выбор биологической модели животного для экспериментального исследования; обоснование количества особей для получения достоверных данных при оценке новых препаратов; необходимость перерасчета дозы препарата, применяемой у человека на конкретного животного с учетом поверхности и массы тела животного, разницы межвидового метаболизма; рассмотрена проблема правильного выбора реагентов при проведении иммунологических исследований с учетом особенностей морфологии клеток крови животных.

По результатам данной статьи сделан вывод, что, несмотря на соблюдение регламентов экспериментальных работ по изучению препаратов на доклиническом уровне, исследовательские работы с применением животных многофакторные по планированию, организации и проведению, требуют от участников глубоких знаний в различных областях науки, а также практических навыков и опыта работы с лабораторными животными.

Ключевые слова: модели лабораторных животных, иммунобиологические препараты, проблемы доклинического исследования, расчет дозы препарата.

BASIC PROBLEMS OF EXPERIMENTAL STUDIES OF NEW IMMUNOBIOLOGICAL PREPARATIONS ON BIOLOGICAL MODELS OF LABORATORY ANIMALS

Bogacheva N.V., Zaitseva I.V., Popova S.V., Korotaeva K.N.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kf15@kirovgma.ru

The common types of laboratory animals for fundamental medicine research are considered in the article.

It is shown that one of important purposes to use the biological model of animals is their use at the preclinical stage of the study of new immune-biological preparations.

The main problems encountered in the study of immune-biological preparations on animals are considered: the choice of a biological model of an animal for experimental research; substantiation of the number of individuals required to obtain reliable data when evaluating new drugs; the need to recalculate the dose of the drug used for humans on a particular animal, taking into account the surface and body weight of the animal, the difference in interspecific metabolism; the problem of the correct choice of reagents during immunological studies is considered taking into account the morphology of animal blood cells.

According to the results of this article, it was concluded that despite the regularity of experimental work on the study of drugs at the preclinical level, experimental work on animals is multifactorial in planning, organization and conduction, requires deep knowledge in various fields of science, as well as practical skills and experience

Keywords: models of laboratory animals, immunobiological preparations, problems of preclinical research, calculation of the drug dose.

Модели лабораторных животных (биологические модели) применяют для воспроизведения биологических структур, функций и процессов на молекулярном, субклеточном, клеточном, органно-системном, организменном и популяционно-биоценотическом уровнях. Возможно моделирование различных биологических процессов, а также условий жизнедеятельности отдельных особей, популяций и экосистем [1].

Биологические модели используют для воспроизведения определенных состояний или заболеваний, встречающихся у человека или животных. Это позволяет изучать в эксперименте механизмы их возникновения, особенности течения и исход, воздействовать на течение происходящих процессов. Примерами таких моделей могут быть искусственно вызванные генетические нарушения, инфекционные процессы,

интоксикации, воспроизведение гипертонического и гипоксического состояния, злокачественных новообразований, гиперфункции или гипофункции некоторых органов, а также различные патологические процессы нервной системы [2–6].

Одним из важных направлений использования биологической модели животных является применение их на доклиническом этапе исследования новых лекарственных препаратов различных фармакологических групп; создание в модельном организме определенного состояния, например, гиповитаминоза для воспроизведения доказательного направленного фармакологического эффекта вновь синтезированных витаминов или биологически активных добавок; искусственное снижение гормонального фона для дальнейшей экспериментальной проверки эффекта заместительной терапии вновь разработанных лекарственных препаратов с направленной гормональной активностью; формирование иммуносупрессии для подтверждения эффекта новых иммуномодуляторов и воспроизведения антропонозной инфекции; моделирование искусственного инфекционного процесса для отработки схем назначения антибактериальных препаратов и т.д.

Перед началом научного исследования необходимо выбрать оптимальную модель лабораторного животного для достижения поставленных целей и решения задач эксперимента.

Существует около 250 видов животных, используемых в медико-биологических исследованиях.

Самый используемый объект для испытаний в фундаментальной медицине – крыса (род *Rattus*, семейство мышевидных (Muridae)). Этих животных наиболее часто используют для оценки острой и хронической токсичности препаратов, изучения вопросов питания, стандартизации гормональных препаратов, изучения опухолевых и инфекционных заболеваний. У крыс более развита система утилизации токсинов, поэтому они являются идеальными объектами для исследования безопасности новых лекарственных веществ. Только препараты, признанные безопасными в опытах на крысах, могут проходить исследование на человеке [7].

В настоящее время самым распространенным видом среди лабораторных животных являются нелинейные или аутбредные мыши – гетерозиготные особи, полученные от скрещивания (аутбридинга) неродственных организмов, в том числе и принадлежащих к разным линиям/породам и даже видам. Основным следствием аутбридинга является наличие скрытых рецессивных признаков, которые могут привести к образованию новых, зачастую неожиданных комбинаций генов, детерминирующих различные сочетания признаков. Эти особенности аутбредных линий необходимо учитывать при проведении экспериментов [8].

Однако нелинейные мыши обладают рядом преимуществ. Они неприхотливы, обладают чрезвычайно активным обменом веществ, высокой интенсивностью роста и развития, малым размером тела. Отличаются большой плодовитостью, непродолжительным сроком беременности, способностью в короткие сроки вскармливать свое потомство. На маленьком объекте удобнее проводить генетические манипуляции, меньше требуется препарата, короче репродуктивный цикл [9].

Развитие генетики привело к получению так называемых инбредных или линейных мышей. В 1913 г.

А. Багг создал линию BALB/c. В 1920 г. Дж. Стронг путем скрещивания BALB/c с мышами линии dba получил линии, названные им CBA и др. Позднее были получены линии C57Bl (black), C57Br (brown), C57L (leaden), характеризующиеся низкой частотой рака молочных желез и отсутствием способности развития лейкоза. В 1968 г. Э. Пантелорис вывел линию мышей, лишенных тимуса «nude» (голые или бес-тимусные мыши). В настоящее время насчитывается более чем три сотни линейных мышей, которых используют с различной целью (табл. 1).

Таблица 1

Примеры использования инбредных линий мышей и крыс [10–14]

Вид линейного животного	Линия	Примеры использования
Мышь	C57BL, C57BR/cd	Исследование спирта
	SJL, NZW	Агрессия/борьба
	DBA/2	Аудиогенные судороги
	NZB	Аутоиммунная анемия
	YBR, SJL	Амилоидоз
	CL, A	Расщепление нёба
	SB	Синдром Чедиака – Хигаши
Мышь	BALB/c, DBA/1, DBA/2	Гипертония и/или пороки сердца
	PRO	Гиперпролинемия и пролинурия
	NZO, PBB, KK, AY	Ожирение и/или диабет
	STR/1	Остеоартропатия коленных суставов
	SWR, SWV	Полидипсия
	A2G	Устойчивость к миксовирусным инфекциям
		Опухоли:
	F344/N	лейкемия
	F344/N	аденома гипофиза
	F344/N	карцинома щитовидной железы
	F344/N	опухоль молочной железы
	AUG/LacSto	трансплантируемые гепатомы
	F344/N	интерстициально-клеточных опухолей семенников
	X/Gf	Полное отсутствие спонтанных опухолей
A2G	Расстройство питания	
Крысы	AUG/LacSto, LEW	Аллергический энцефалит/энцефаломиелит
	WAG/GSto	Аутоиммунный тиреоидит
	MSUBL/lcgn	Микрофтальмия, анофтальмия
		Опухоли:

cF344/N	лейкемия;
F344/N	аденома гипофиза;
F344/N	карцинома щитовидной железы
F344/N	опухоль молочной железы
AUG/LacSto	трансплантируемые гепатомы
F344/N	интерстициально-клеточных опухолей семенников
BDI	Низкая частота опухолей при продолжительности жизни 700–950 дней

Одним из главных преимуществ инбредных мышей является их генотипическая однородность, малая широта нормы реакции на различные экзогенные воздействия, в качественном и количественном отношении, весьма близкий биологический ответ в случае повторяемости эксперимента. Вышесказанное позволяет получить высокую воспроизводимость результатов и надежность исследования. Результаты исследования, выполненные на линейных мышях, могут быть повторены в научных центрах разного уровня.

Использование линейных мышей для экспериментальных исследований является дорогостоящим. Не каждый научный центр может позволить себе проведение исследования на линейных мышях. Инбредные животные имеют пониженную жизнеспособность, низкую плодовитость, замедленное развитие, высокую чувствительность к изменению внешних условий среды (температура, влажность помещения). Животные чувствительны к виду питания, условиям содержания, подвержены заболеваниям. Все это обуславливает повышенные требования к условиям содержания их как в питомнике, так и в процессе проведения эксперимента [15].

Кроме крыс и мышей для проведения научных исследований активно используют кроликов (вид – европейский кролик (*Oryctolagus cuniculus*); отряд зайцеобразных (*Lagomorpha*), семейство – зайцевых (*Leporidae*). Кролики отличаются высокой плодовитостью, быстрым ростом, развитием и отсутствием сезонности полового цикла. В России наиболее часто используются кролики породы шиншилла, за рубежом – новозеландский белый кролик. Область использования кроликов в научных исследованиях достаточна широка. Они являются прекрасной моделью для физиологических, токсикологических и фармакологических исследований. Кролики незаменимы в производстве вакцин, сывороток, иммуноглобулинов. Они самые чувствительные к токсинам стафилококка. Применяются для проверки активности препаратов с различной фармакологической направленностью. Широко используются для моделирования инфекционных бактериальных процессов и изучения иммунологических показателей. На них удобно отрабатывать методику выполнения хирургических манипуляций, например, в области гастроэнтерологии и сердечно-сосудистой хирургии [16].

Среди наиболее часто используемых в лабораторной практике животных следует отметить хомяков, особенно сирийского (золотистого) хомячка. Хомяки относятся к неприхотливым, выносливым и плодовитым животным. Приоритет их использования обоснован в экспериментальных исследованиях по воспроизведению инфекционных процессов, вызываемых тропными к организму хомяка микроорганизмами, например, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Yersinia pestis* и др.

Морская свинка (*Cavia porcellus*) является классическим объектом для изучения авитаминоза С, так как ее организм не синтезирует данный витамин. Ее используют для постановки кожно-аллергических проб, оценки действия на иммунитет новых иммунобиологических препаратов. Сыворотка морской свинки содержит большое количество комплемента, который применяют в таких иммунологических реакциях, как реакция связывания комплемента, микролимфоцитотоксический тест для HLA – типирования донора и реципиента перед пересадкой органов [17].

Популярным направлением современной экспериментальной науки стали медико-биологические исследования на обезьянах.

По причине анатомо-физиологического сходства приматы считаются лабораторными двойниками человека. Данные, полученные в исследованиях на приматах, с минимальной коррекцией можно экстраполировать на людей. Данный вид животных достаточно полно изучен. В литературе имеются сведения о функционировании кроветворной [18], эндокринной [19], иммунной систем и системы интерферонов у обезьян [20].

Приматы широко используются в исследованиях лекарственных и вакцинных препаратов (грипп, коклюш, краснуха). Клетки почки зеленой мартишки стали средой для выращивания вируса полиомиелита, а сами обезьяны использовались для проверки безопасности готовой вакцины против полиомиелита [21, 22].

Обезьяны незаменимы для моделирования инфаркта миокарда, артрита, инфекционных заболеваний [23]. Многочисленные нейробиологические исследования, выполненные на обезьянах, помогли понять дисфункцию головного мозга, определить стратегию и оптимальные схемы лечения патологий и травм головного мозга у пациентов. На приматах проводят изучение препаратов, используемых для лечения болезни Паркинсона, Альцгеймера, рассеянного склероза и др. Данный вид животных широко используется для изучения мозжечковых расстройств и новых лекарственных препаратов, применяемых для устранения патологий, связанных с нарушением координации.

Приматы активно используются в трансплантологии и являются оптимальной моделью для изучения реакции «трансплантат против хозяина» [24].

Следует отметить, что такие болезни, как брюшной тиф, паратиф В, шигеллез, гепатит А, корь, ветряная оспа, краснуха, микоплазменные инфекции, болезнь Альцгеймера и многие другие воспроизводятся только на обезьянах, так как относятся к антропонозам [23].

Исходя из вышесказанного, решение проблемы выбора лабораторного животного должно быть основано на целях и задачах исследования, возможно-

сти конкретного научно-исследовательского центра или экспериментальной лаборатории. Проведение экспериментов на мелких лабораторных животных: мышах, крысах, хомяках, песчанках, морских свинках в лаборатории (питомнике) является менее трудоемким и экономически выгодным в сравнении с аналогичными исследованиями на крупных животных: карликовых свинках, собаках, кроликах, обезьянах. Приоритет использования конкретного вида и даже генетической линии животного для изучения определенного заболевания и эффекта действия на соответствующий патологический процесс вновь разработанных препаратов во многих случаях определен результатами ранее проведенных научных исследований (таблица 1). Если речь идет о воспроизведении инфекционного процесса у животного, то в обязательном порядке следует учитывать видовую восприимчивость животных к патогену; способность микроорганизмов при характерном, с учетом механизмов инфицирования, способе заражения вызывать инфекционный процесс аналогичный тому, что развивается у человека [25].

На этапе экспериментального исследования новых лекарственных препаратов наиболее важной проблемой является определение количества лабораторных животных, количество групп животных, количество животных в каждой группе для получения достоверного результата. Р.А. Исламов предлагает использовать для этого несколько подходов [26].

Достаточно простым является «ресурсное уравнение» по Mead (1).

$$E = N - T \quad (1)$$

где E – ошибка степени свободы (от 10 до 20);

N – общее количество животных;

T – число групп.

Если число E выше 20, то количество животных в группах следует уменьшить, и наоборот. Однако этот метод используется только тогда, когда невозможно предположить размер эффекта и стандартного отклонения. Такой подход может быть применим в поисковых и оценочных работах, где гипотеза не проверяется и оценивается лишь уровень различия между группами.

Наиболее надежен метод анализа мощности, основанный на предварительных исследованиях (формула 2 и 3).

Значение σ берется из пилотных, схожих и аналогичных исследований, в том числе литературных источников [27].

Например, исследуемое вещество в сравнении с контрольным воздействием вызывает уменьшение веса на 20 г (δ) при среднем весе морских свинок 400 г со стандартным отклонением (σ) в 23 г. Для мощности теста в 80%, уровня достоверности 0,05 и значений z_α 1,96 и z_β 0,84 (критические значения Z стандартного нормального распределения):

$$n = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2}{\delta^2} \sigma^2 \quad (2)$$

где n – число животных в каждой группе;

z_α и z_β – критические значения нормального распределения, соответствующие заданным уровням ошибок I и II рода;

δ – разница измеряемых величин ($\mu_2 - \mu_1$);

σ – стандартное отклонение, полученное из других источников [27].

Произведя расчеты, получаем 10,36, округлив значения в большую сторону до 11 животных в каждой группе. Этот метод дает достаточно точные результаты при $25\% < \mu < 75\%$. При несоблюдении этих условий вводят поправку угловой трансформации [27]. Также можно воспользоваться другой формулой (3):

$$n = \frac{(z_\alpha \times \sigma)^2}{E} \delta^2 \quad (3)$$

где n – размер выборки (общее число животных);

$z_\alpha/2$ – критическое значение нормального распределения, соответствующее заданному уровню ошибки I рода (1,96, для α 0,05);

σ – стандартное отклонение, полученное из других источников или рассчитанное в пилотном исследовании;

E – минимальная разница измеряемых величин, которая часто принимается за единицу.

Хотелось бы отметить, что возможности научных исследований финансово ограничены. Речь идет не только о финансовых затратах на покупку необходимого количества животных, но и на приобретение реагентов, аренду оборудования, оплату работу персонала, в случае работы в рамках договора с другой организацией, финансовыми границами, определенными, например, суммой научного гранта. Это и является отправной точкой определения количества лабораторных животных для проведения фундаментальных исследований. Однако предложенный выше статистический подход для обоснованного расчета необходимого количества животных повысит достоверность и качество исследования.

Актуальной проблемой при проведении экспериментальных исследований новых и известных лекарственных препаратов на биологических моделях лабораторных животных является отсутствие разработанных подходов к перерасчету доз препаратов с учетом видового различия, теоретического обоснования способа перерасчета дозы препарата, применяемой у человека, на конкретного животного с учетом поверхности и массы тела животного, разницы межвидового метаболизма [28].

Для решения данной проблемы предлагается подход, основанный на результатах проведенных исследований [29]. Сначала целесообразно обосновать исходную дозу препарата для животного, которая могла бы позволить достоверно оценить его эффект.

Среди используемых в фармакологии понятий о дозах препаратов (минимальная, средняя, максимальная терапевтическая) достоверный эффект, по-видимому, можно получить при использовании максимальной терапевтической суточной дозы. Эта доза не достигает минимальной токсической дозы, условно принимается за наибольшую допустимую дозу, разрешенную к применению в медицинской практике. Максимальная терапевтическая суточная доза не вызывает в организме патологические изменения, что свойственно для токсических доз, соответственно, не приведет к развитию нежелательных

нарушений со стороны функции внутренних органов и формированию побочных эффектов у лабораторной модели животного на исследуемый препарат.

Далее необходимо определить максимальную суточную дозу для человека (мг/сут). Рассмотрим расчет дозы на примере дексаметазона, препарата, который с успехом можно использовать для разработки биологической модели иммуносупрессии. Максимальная суточная доза для дексаметазона (при неотложных состояниях) составляет 10 мг на человека в

сутки. Для человека массой 70 кг максимальная суточная доза дексаметазона составит ~ 0,143 мг/кг/сут.

Далее, используя соотношение между массой и площадью поверхности тела человека и экспериментальных животных, проведем перерасчет дозы дексаметазона, применяемой у человека, на животное.

Соотношение между массой и площадью поверхности тела человека и экспериментальных животных представлено в таблице 2 [30].

Таблица 2

Соотношение между массой и площадью поверхности тела человека и экспериментальных животных [30]

Человек/ Вид животных	Масса тела, кг	Поверхность тела, см ²	Отношение поверхности тела к массе (R), см ² /кг
Мышь	0,02	61	3050
Крыса	0,20	304	1517
Морская свинка	0,40	480	1200
Кролик	1,50	1240	826
Обезьяна	3,00	2440	813
Человек	70,00	18000	257

Примечание: $R=S/M$, где «S» – площадь поверхности тела, см²; «M» – масса тела, кг

Известно, что чем меньше животное, тем быстрее протекают у него биохимические процессы. Если необходимо провести перерасчет дозы с животного на человека после, например, доклинического испытания препарата на предмет его токсичности, то необходимо разделить дозу, полученную для животного на коэффициент перерасчета (КП). Если речь идет об изучении действия препарата на животном, то необходимо провести перерасчет дозы, определен-

ной для человека, умножив ее на КП [31]. При этом КП рассчитывают по формуле 4.

$$КП = R_{\text{животного}} / R_{\text{человека}} \quad (4)$$

В таблице 3 представлены значения КП дозы препарата для человека массой тела 70 кг на животных разных видов.

Таблица 3

Коэффициент перерасчета доз (КП) для человека на животных разных видов [31]

Вид животного	КП	Доза дексаметазона, рассчитанная для животного, относительно дозы, предусмотренной для человека, мг/кг/сут	Доза дексаметазона (D1), рассчитанная на одного животного в сутки с учетом массы тела, представленной в таблице 1, мг/животное/сут
Мышь	11,87	1,697	0,034
Крыса	5,90	0,844	0,169
Морская свинка	4,67	0,668	0,267
Кролик	3,21	0,460	0,689
Обезьяна	3,16	0,452	1,357

Представленные в таблице 3 КП доз препарата для животных относительно доз для человека по данным И.М. Трахтенберга и соавт. (1991) свидетельствуют о том, что интенсивность обмена веществ и скорость метаболизма введенного препарата у мыши, крысы, морской свинки, кролика и обезьяны с определенной массой тела (согласно табл. 1) в 11,87, в 5,9, в 4,67, в 3,21 и в 3,16 раза, соответственно, выше чем у человека. Таким образом, увеличение доз на соответствующие КП при введении препаратов вышеперечисленным животным относительно доз тех же препаратов при введении человеку просто необходимо для наблюдения и сравнения эффектов, вызываемых конкретным препаратом у животных и человека [32].

И, наконец, самым решающим является непосредственное проведение научного исследования. На данном этапе важно правильно разработать алгоритм оценки результата исследования, график наблюдения за лабораторными животными, установить сроки забора биологического материала, определение,

при необходимости, срока эвтаназии для проведения дальнейших экспериментальных исследований.

На этапе проведения экспериментального исследования возникают проблемы, связанные с особенностью морфологии клеток крови [33].

Анализ крови у животных целесообразно проводить на специальных гематологических анализаторах, например, на автоматическом ветеринарном гематологическом анализаторе GENRUI KT-6400 VET (GENRUI BiotechInc., Китай).

При заказе реагентов необходимо учитывать морфологические особенности клеток крови животных [34, 35]. Существуют межвидовые особенности размеров клеток у различных животных. Для одних и тех же методов исследования, например, для оценки фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), у разных видов необходимо использовать частицы латекса разного размера. Нами экспериментально подтверждено, что нейтрофилы мышей не поглощают частицы латекса размером 1 мкм и 1,5 мкм по сравнению с нейтрофилами человека.

К сожалению, на российском рынке представлены только частицы размером от 1 до 2 мкм. Выпуск частиц меньшего размера 0,45 мкм, 0,6 мкм, 0,8 мкм осуществляется зарубежными производителями, например, фирмой «Sigma-Aldrich», Германия.

Также для выделения мононуклеаров крови из цельной крови человека используют градиент плотности фиколл-урографин $\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$ [36].

Для выделения лейкоцитов крови мышей, крыс, морских свинок рекомендуют с учетом морфологических особенностей клеток крови использовать градиент плотности (HISTOPAQUE) $1,083 \text{ г/см}^3$ («Sigma-Aldrich», Германия) [37].

Для многих начинающих исследователей, планирующих проводить эксперимент по оценке динамики уровня содержания клеток крови животных на фоне применения новых иммунобиологических препаратов, например, с использованием проточного цитофлуориметра, иногда сложно бывает разобраться в выборе реагентов. Обязательно следует учитывать подбор реагента не только от типа используемого проточного цитофлуориметра, специфика использования которого связана с наличием определенного количества лазеров, каналов флюоресценции, что ограничивает возможность одновременного использования в одной пробирке реагентов, меченных флуорохромами, но и видовую принадлежность реагентов, моноклональных антител, используемых для эксперимента. Если в эксперименте в качестве биологического материала используется кровь человека, то для оценки популяционного состава должны быть использованы моноклональные антитела мыши (крысы), полученные к рецепторам клеток крови человека. Например, название реагента выглядит следующим образом Monoclonal Anti-CD3-APC antibody produced in mouse. Сложно с первого взгляда воспринять, что это реагент для исследования Т-лимфоцитов человека, имеющих маркер CD3. Однако в описании продукта указана его видовая принадлежность – человеческие (human).

Если эксперимент ставится на животных, например, мышах, то целесообразно использовать антитела к клеткам крови мыши (CD3-Тлимфоцитам), полученные на крысах, например, антитела крысы к молекулярному комплексу CD3 мыши (APC Rat Anti-Mouse CD3 Molecular Complex).

Таким образом, биологические модели лабораторных животных являются важной составляющей фундаментальных научных исследований. Подходы к проведению экспериментальных работ могут быть разными, и прежде всего зависят от целей и задач эксперимента, возможностей конкретных лабораторий и научных центров, уровня финансирования. Перечень и объем проведения экспериментальных работ определен соответствующими нормативными документами (санитарными правилами, методическими указаниями и т.д.). Несмотря на соблюдение регламентов исследований, экспериментальные работы на животных многофакторные по планированию, организации и проведению, требуют больших знаний участников научных исследований в различных областях науки (биологии, микробиологии, иммунологии, инфектологии, фармакологии, статистике и т.д.), а также практических навыков и опыта работы с лабораторными животными.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Исследование проведено в рамках Грантовой программы ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России «Университетский научный грант», проект № 1-1.2/2020.

Литература/References

1. Моделирование в биологии. Сборник статей / Под ред. Бернштейна Н.А. М.: Издательство «Иностранная литература», 1963. 299 с. [Bernshtein N.A., editor. Modelirovanie v biologii. Sbornik statei. Moscow: Inostrannaya literatura; 1963. 299 p. (In Russ.)]
2. Лызинов А.А., Воропаев Е.В., Осипов В.А., Печенкин А.А. Моделирование условий высокого риска инфекционных осложнений в эксперименте // *Новости хирургии*. 2011. Т. 19. № 3. С. 16–20. [Lyzikov A.A., Voropaev E.V., Osipov V.A., Pechenkin A.A. Modeling high-risk conditions for infectious complications in an experiment. *Novosti khirurgii*. 2011;19(3): 16–20. (In Russ.)]
3. Юсифов З.А., Лохвицкий С.В., Гуляев А.Е., Жаугашева С.К., Сорокина М.А., Матюшко Д.Н. Фармакокинетика цефтриаксона, депонированного в аутоклетки крови, при внутривенном введении кроликам с моделью очаговой хирургической инфекции // *Медицина и экология*. 2017. № 1. С.123–130. [Yusifov Z.A., Lokhvitskii S.V., Gulyaev A.E., Zhaugasheva S.K., Sorokina M.A., Matyushko D.N. Pharmacokinetics of ceftriaxone deposited in autologous blood cells after intravenous administration to rabbits with a model of focal surgical infection. *Meditsina i ekologiya*. 2017;1:123-130. (In Russ.)]
4. Джадранов Е.С., Бошкаева А.К., Ибадуллаева Г.С., Ергазина М.Ж., Красноштанов А.В., Красноштанов В.К., Зайтбекова А.М. Структурные особенности спонтанных опухолей молочной железы у лабораторных мышей и крыс // *Вестник Казанского научного медицинского университета*. 2017. №1. С. 402–405. [Dzhadranov E.S., Boshkaeva A.K., Ibadullaeva G.S., Ergazina M.Zh., Krasnoshtanov A.V., Krasnoshtannov V.K., Zaitbeokva A.M. Structural features of spontaneous mammary tumors in laboratory mice and rats. *Vestnik Kazanskogo nauchnogo meditsinskogo universiteta*. 2017; 1: 402–405. (In Russ.)]
5. Гвазава И.Г., Роговая О.С., Борисов М.А., Воротеляк Е.А., Васильев А.В. Патогенез сахарного диабета 1 типа и экспериментальные модели на лабораторных грызунах // *ACTA NATURE*. 2018. Т. 10. № 1 (36). С.25–35. [Gvazava I.G., Rogovaya O.S., Borisov M.A., Vorotelyak E.A., Vasil'ev A.V. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus and experimental models in laboratory rodents. *ACTA NATURE*. 2018; 1 (36): 25–35. (In Russ.)]
6. Гусакова Е.А., Городецкая И.В. Модель эмоционального стресса дефицита времени // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2019. Т. 18, № 1. С. 8–13. [Gusakova E.A., Gorodetskaya I.V. Time Stress Emotional Stress Model. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2019; 18 (1): 8–13. (In Russ.)]
7. Adamovsky O. The effect of peroral administration of toxic cyanobacteria on laboratory rats. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2011;32(1): 35–45.
8. Гайдай Е.А., Гайдай Д.С. Генетическое разнообразие экспериментальных мышей и крыс: история возникновения, способы получения и контроля // *Лабораторные животные для научных исследований*. Научно-практический журнал. 2019. № 4.

- [Gaydai E.A., Gaydai D.S. Geneticheskoe raznoobrazie eksperimentalnykh myshei i krysa: istoriya vozniknoveniya, sposoby polucheniya i kontrolya. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy*. 2019; 4. (In Russ.)] doi: 10.29296/2618723X-2019-04-09
9. Mestas J., Hughes C. Of mice and not men: differences between mouse and human immunology. *Journal of Immunology*. 2004;172:2731-2738.
10. Каркищенко Н.Н. Основы биомоделирования. М.: Изд-во ВПК, 2005. 608 с. [Karkishhenko N.N. Osnovy biomodelirovaniya. Moscow: VPK; 2005. 608 p. (In Russ.)]
11. Коллекция линий животных. [Kolleksiya linii zhivotnykh. (In Russ.)] Доступно по: <http://animals.biores.cytogen.ru>. Ссылка активна на 22.05.2020.
12. Каталог линий трансгенных животных [Katalog linii transgennykh zhivotnykh. (In Russ.)] Доступно по: http://www.ipac.ac.ru/docs/ckp/MiceLines_2017.pdf. Ссылка активна на 22.05.2020.
13. The Jackson laboratory. URL:<https://www.jax.org/> (accessed 22.05.2020).
14. Yong Cheng, Zhihai Ma, Bong-Hyun Kim, Weisheng Wu, Philip Cayting, Alan P. Boyle, Vasavi Sundaram, Xiaoyun Xing, Nergiz Dogan, Jingjing Li, Ghia Euskirchen, Shin Lin, Yiing Lin, Axel Visel, Trupti Kawli, Xinqiong Yang, Dorrelyn Patacsil, Cheryl A. Keller, Belinda Giardine, The Mouse ENCODE Consortium, Anshul Kundaje, Ting Wang, Len A. Pennacchio, Zhiping Weng, Ross C. Hardison, Michael P. Snyder. Principles of regulatory information conservation between mouse and human. *Nature*. 2014;515(7527): 371.
15. Гудратов Н.О. История биомедицины. К 95-летию выведения первых линейных мышей. Линейные мыши: достоинства и недостатки // Биомедицина. 2004. № 4. С. 40–42. [Gudratov N.O. The history of biomedicine. To the 95th anniversary of the breeding of the first linear mice. Linear mice: advantages and disadvantages. *Biomeditsina*. 2004;4: 40–42. (In Russ.)]
16. Серая О.Ю. Животные модели в биомедицинских исследованиях // Кролиководство и животноводство. 2019. № 4. С. 35–38. [Seraya O.Yu. Animal models in biomedical research. *Krolikovodstvo i zhivotnovodstvo*. 2019;4: 35–38. (In Russ.)]
17. Чадаев В.Е. Модельные объекты в медицине и ветеринарии // Вестник проблем биологии и медицины. 2012. Вып. 3. Т. 2 (95). С. 140–145. [Chadaev V.E. Model objects in medicine and veterinary medicine. *Vestnik problem biologii i meditsiny*. 2012 (Issue 3);2 (95): 140–145. (In Russ.)]
18. Матуа А.З., Шевцова З.В. Показатели специфического и неспецифического иммунитета у макак-резус в сравнительно-возрастном аспекте // Кубанский научный медицинский вестник. 2007. № 1–2. С. 98–101. [Matua A.Z., Shevtsova Z.V. Indicators of specific and nonspecific immunity in rhesus monkeys in a comparatively age-related aspect. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskii vestnik*. 2007;1–2: 98–101. (In Russ.)]
19. Гончарова Н.Д., Лапин Б.А., Хавинсон В.Х. Возрастные нарушения эндокринных функций и возможные пути их коррекции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2002. Т. 134. № 11. С. 484–489. [Goncharova ND, Lapin BA, Khavinson VK. Age-related disorders of endocrine functions and possible ways of their correction. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny*. 2002;134 (11): 484–489. (In Russ.)]
20. Карал-оглы Д.Д., Агрба В.З., Медведева Н.М. и др. Иммунный и интерфероновый статус приматов // Вестник РАМН. 2005 № 9: 17–19. [Karalogly D.D., Agrba V.Z., Medvedeva N.M. Immune and interferon status of primates. *Vestnik RAMN*. 2005;9:17–19. (In Russ.)]
21. Спирина Н.А., Устюгов Я.Ю., Александров А.А. АРТЮХОВА М.В., ДЖЕЛИЯ А.Б. Эффективность и безопасность нового препарата для лечения рассеянного склероза «Пегилированный интерферон бета-1α» на обезьянах в сравнении с немодифицированным интерфероном бета-1α // Биопрепараты. профилактика, диагностика и лечение. 2016. Т. 16. № 2(58). С. 108–114. [Spirina N.A., Ustyugov Ya.Yu., Aleksandrov A.A., Artyukhova M.V., Dzheliya A.B. Efficacy and safety of a new drug for the treatment of multiple sclerosis “PEGylated interferon beta-1α” in monkeys compared with unmodified interferon beta-1α. *Biopreparaty. profilaktika, diagnostika i lechenie*. 2016; 2(58): 108–114. (In Russ.)]
22. Лаврентьева И.Н., Жебрун А.Б. Разработка отечественной живой аттенуированной вакцины против краснухи на основе штамма «Орлов» (экспериментальные исследования) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010. № 3(52). С. 72–75. [Lavrenteva I.N., Zhebrun A.B. Development of a domestic live attenuated rubella vaccine based on the Orlov strain (experimental studies). *Epidemiologiya i vaksinosprofilaktika*. 2010;3(52): 72–75. (In Russ.)]
23. Лапин Б.А., Вышемирский О.И., Клоч И.Н. Фундаментальные и прикладные аспекты медицинской приматологии / Сборник трудов конференции. Август 8-10, 2016; Сочи-Адлер [Lapin B.A., Vyshemirskii O.I., Klotch I.N. Fundamentalnye i prikladnye aspekty mediczinskoj primatologii (Conference proceedings). 2016 aug. 8-10; Sochi-Adler. (In Russ.)]
24. Kean L.S., Gangappa, S., Pearson, T.C., Larsen, C.P. Transplant tolerance in non-human primates: progress, current challenges and unmet needs. *Am. J. Transplant*. 2006; 6: 884–93.
25. Боровкова К.Е., Крышень А.А., Крышень К.Л., Петрова А.В., Макарова М.Н. Особенности работы с лабораторными животными в условиях микробиологической лаборатории // Лабораторные животные для научных исследований. Научно-практический журнал. 2019. № 1. С. 119–126. [Borovkova K.E., Kryshen A.A., Kryshen K.L., Petrova A.V., Makarova M.N. Features of working with laboratory animals in a microbiological laboratory. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy*. 2019;1: 119–126. (In Russ.)] doi: 10.29296/2618723X.
26. Исламов Р.А. Методология эксперимента с использованием лабораторных животных // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2016. № 1. С. 489–492. [Islamov RA. Methodology of experiment with using laboratory animals. *Vestnik Kazakhskogo natsionalnogo meditsinskogo universiteta*. 2016;1: 489–492. (In Russ.)]
27. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 304 с. [Sergienko V.I., Bondareva I.B. Matematicheskaya statistika v klinicheskikh issledovaniyakh. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. 304 p. (In Russ.)]
28. Окулова И.И., Горелов Е.Н, Сунцова Н.А., Валов С.Л., Мутошвили Л.Р., Буфетова А.М., Часовских О.В., Тетерина А.Д., Санникова Н.Р. Оценка гистоструктуры печени у мышей при добавлении в

корм милдроната // Вятский медицинский вестник. 2019. 3(63). С. 39–43. [Okulova I.I., Gorelov E.N., Suntsova N.A., Valov S.L., Mutoshvili L.R., Bufetova A.M., Chasovskikh O.V., Teterina A.D., Sannikova N.R. Assessment of the histostructure of the liver in mice when added to the feed of mildronate. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2019; 3(63): 39–43. (In Russ.)]

29. Бобрин Ю.В., Богачева Н.В., Кутя С.А., Левич С.В., Мороз Г.А. Медицина, фармакология, биотехнология: научные исследования, разработки и профессиональная практика. Нижний Новгород, 2019. С. 69. [Bobrik Yu.V., Bogacheva N.V., Kutya S.A., Lelevich S.V., Moroz G.A. *Meditsina, farmakologiya, biotekhnologiya: nauchnye issledovaniya, razrabotki i professionalnaya praktika*. Nizhnii Novgorod. 2019: 69. (In Russ.)]

30. Гуськова Т.А., Арзамасцев Е.В., Рудаков А.Г., Либерман С.С., Верстакова О. Л., Березовская И.В., Любимов Б. И. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических средств // Ведомости фармакологического комитета. 1998. № 1. С. 27–32. [Guskova T.A., Arzamaschew E.V., Rudakov A.G., Liberman S.S., Verstakova O.L., Berezovskaya I.V., Lyubimov B.I. *Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu obshhetoksicheskogo dejstviya farmakologicheskikh sredstv*. *Vedomosti farmakologicheskogo komiteta*. 1998; 1: 27–32. (In Russ.)]

31. Гуськова Т.А. Доклиническое токсикологическое изучение лекарственных средств как гарантия безопасности проведения их клинических исследований // Токсикологический вестник. 2010. № 5 (104). С. 2–5. [Guskova T.A. *Preclinical toxicological study of drugs as a guarantee of the safety of their clinical trials*. *Toksikologicheskii vestnik*. 2010;5(104):2-5. (In Russ.)]

32. Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шефтель В.О., Оникиенко Ф.А. Проблема нормы в токсикологии (современные представления и методические подходы, основные параметры и константы). М.: Медицина, 1991. 208 с. [Trakhtenberg I.M., Sova R.E., Sheftel V.O., Onikienko F.A. *Problema normy v toksikologii* (современные представления и методические подходы, основные параметры и константы). М.: Медицина, 1991. 208 с. [Trakhtenberg I.M., Sova R.E., Sheftel V.O., Onikienko F.A. *Problema normy v toksikologii*

(современные представления и методические подходы, основные параметры и константы). Moscow: Meditsina; 1991. 208 p. (In Russ.)]

33. Андреева С.Д., Мамедова С.М., Распутин П.Г. Ультраструктурные нарушения микроциркуляторного русла поджелудочной железы при экспериментальном деструктивном панкреатите // Вятский медицинский вестник. 2019. 3(63). С. 18–22. [Andreeva S.D., Mamedova S.M., Rasputin P.G. *Ultrastructural disorders of the microcirculatory bed of the pancreas in experimental destructive pancreatitis*. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2019; 3(63):18–22. (In Russ.)]

34. Никитин В.Н. Атлас клеток крови сельскохозяйственных и лабораторных животных. Изд-во Сельскохозяйственная литература. 1949. 121 с. [Nikitin V.N. *Atlas kletok krvi sel'skokhozyaistvennykh i laboratornykh zhivotnykh*. Izd-vo: Sel'skokhozyaistvennaya literatura. 1949. 121 p. (In Russ.)]

35. Ноздрачев А.Д., Поляков Е.Л. Анатомия крысы. Изд-во Лань. 2001. 464 с. [Nozdrachev A.D., Polyakov E.L. *Anatomiya krysy*. Izd-vo Lan'. 2001. 464 p. (In Russ.)]

36. Ковальчук Л.В., Игнатъева Г.А., Ганковская Л.В. Иммунология. Практикум. Учебное пособие М.: ГЭОТАР– Медиа, 2010. 176 с. [Koval'chuk L. V., Ignat'eva G.A., Gankovskaya L.V. *Immunologiya. Practicum*. Textbook. Moscow: GEOTAR– Media; 2010. 176 p. (In Russ.)]

37. Product Name HISTOPAQUE 1083/ Sigma-Aldrich URL: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=Histopaque®-1083&interface=Product%20Name&N=0+&mode=mode%20matchpartialmax&lang=ru®ion=RU&focus=productN=0%20220003048%20219853286%20219853229/> (accessed 27.05.2020).

УДК 611:614.23:618

DOI 10.24411/2220-7880-2020-10136

РОЛЬ АНАТОМИИ КАК ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ НАУКИ В ПОДГОТОВКЕ ХИРУРГОВ-ГИНЕКОЛОГОВ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

^{1,2}Гайворонский И.В., ³Кира Е.Ф., ⁴Железнов Л.М., ^{1,2}Ничипорук Г.И., ¹Яковлева А.А., ^{1,2}Горячева И.А., ¹Сорокина А.А.

¹ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 37а), e-mail: nichiporuki120@mail.ru

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия (199106, г. Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., 8а)

³ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия (105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70)

⁴ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112)

Цель: раскрыть роль анатомии человека как фундаментальной науки в подготовке хирургов-гинекологов в современных условиях.

В статье отмечено, что хирургия женских половых органов за более чем двухвековую историю прошла

в своем становлении различные периоды. В настоящее время происходит активное внедрение щадящей, функциональной хирургии. Бурное развитие в последние 30–40 лет клинической (прикладной) анатомии обусловлено широким внедрением новых хирургических технологий, а также широкого спектра методов прижизненной визуализации (КТ, МРТ, УЗИ, эндоскопии и эндовидеохирургии). Знание и свободная интерпретация информации по современной анатомии органов женского таза, получаемой с использованием этих методов, – одно из необходимых условий становления и успешной профессиональной деятельности врача акушера-гинеколога. При этом особую роль играют мастер-классы и тренинговые курсы с использованием трупного материала.

Вышеизложенное свидетельствует о возрастающей роли анатомии как фундаментальной науки в подготовке современного врача и ставит целый ряд современных задач, таких как углубленное изучение вопросов вариантной анатомии, аномалий развития органов, индивидуальных, возрастных, половых и типовых особенностей строения различных анатомических структур, предоставление современных сведений о микроскопической анатомии, моделирование структурно-функциональных отношений в норме и при различных патологических состояниях. Для выполнения этих задач требуется разработка новых способов бальзамирования, позволяющих проводить в реальных условиях кадавер-курсы по лапароскопической анатомии малого таза. Уникальные наработки по данным вопросам накоплены на кафедре нормальной анатомии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Преподавание клинико-анатомических основ в различных образовательных циклах способствует подготовке высококвалифицированного врача-гинеколога – специалиста XXI века.

Ключевые слова: 3D-анатомия, анатомия человека, вариантная анатомия, гинекология, мастер-класс, тренинговый курс, хирургия, эндовидеохирургия.

ROLE OF ANATOMY AS A FUNDAMENTAL SCIENCE IN THE TRAINING OF SURGEONS AND GYNAECOLOGISTS IN MODERN CONDITIONS

^{1,2}Gaivoronsky I.V., ³Kira E.F., ⁴Zheleznov L.M., ^{1,2}Nichiporuk G.I., ¹Yakovleva A.A., ^{1,2}Goryacheva I.A., ³Sorokina A.A.

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia (194044, Saint-Petersburg, Ac. Lebedev St., 37A) e-mail: nichiporuki120@mail.ru

²Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia (199106, Saint-Petersburg, 21 line V.O., 8a)

³National Medical Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia (105203, Moscow, Nizhnaya Pervomayskaya St., 70)

⁴Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112)

Objective: to uncover the role of the human anatomy as a fundamental science in the training of surgeons and gynecologists in the modern world.

The article points out that surgery of female genital organs has developed for more than two centuries and passed several different periods. Currently, gentle, functional surgery is actively put into practice. The rapid development of clinical (applied) anatomy in the last 30–40 years is due to widespread introduction of new surgical techniques, as well as a wide range of methods of *in vivo* imaging (CT, MRI, ultrasound, endoscopy and endovideosurgery). Knowledge and free interpretation of information on modern anatomy of the female pelvis organs, obtained using these methods, are one of the necessary conditions for the development and successful career of an obstetrician-gynecologist. In this context workshops and training courses with the use of cadaveric material play a special role.

These facts suggest the increasing role of anatomy as a fundamental science in the training of a physician and, therefore, an in-depth study of variant anatomy and organ development abnormalities, individual, age, sexual and typical features of the structure of various anatomical formations, providing with up-to-date information about microscopic anatomy, modeling structural and functional relationships in normal and various pathological conditions. To accomplish these tasks, it is necessary to develop new embalming methods that allow for cadaver courses on laparoscopic anatomy of the small pelvis in live situations. Unique developments on these issues have been done at the Department of Normal Anatomy of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Teaching clinical and anatomical foundations in various training courses contributes to training a highly qualified gynecologist, a specialist of the 21st century.

Keywords: 3D anatomy, human anatomy, variant anatomy, gynecology, workshop session, training course, surgery, endovideosurgery.

Хирургия женских половых органов выделилась из общей хирургии в качестве отдельной специальной области уже сравнительно давно. За более чем двухвековой период оперативная гинекология претерпела периоды радости и отчаяния, взлетов и падений, надежд и разочарований. От несмелых, робких, а подчас и очень рискованных попыток первых овариотомий (А.Я. Крассовский) до самых сложных

в общехирургическом отношении расширенных пангистерэктомий (Е. Вертгейм) прослеживается долгий и нелегкий путь становления оперативной гинекологии. В начальном периоде развития оперативной гинекологии существовали в основном два доступа: вагинальный или промежностный и абдоминальный. Ведущими хирургами гинекологами проповедовались принципы, о которых А. Tandler в 1910 г. писал:

«Если выполнение операции означает совершение ряда логически продуманных действий, то знание анатомии является необходимой предпосылкой этих действий. Хирургическое вмешательство будет тем успешнее, чем более оно отвечает естественным и анатомическим отношениям» [1]. Речь идет о предпосылках возникновения щадящей, функциональной хирургии, а также о том, что подготовка будущего хирурга должна начинаться в анатомическом театре с изучения топографо-анатомических взаимоотношений здоровых и патологически измененных тканей и органов, образующихся в том числе и после оперативных вмешательств.

Чтобы оценить насколько важны знания анатомии и топографии для хирургов различных специальностей, достаточно вспомнить вклад нашего величайшего соотечественника Н.И. Пирогова, выдающегося анатома и клинического хирурга, автора замечательных сочинений и атласов, в становление топографической анатомии. С полным правом и основанием можно утверждать, что создание им «Ледяной анатомии» является величайшим научным и гражданским подвигом, равных которому не было в истории медицинской науки [2]. Предложенный Н.И. Пироговым метод распилов замороженных трупов заставил заново пересмотреть основы топографической анатомии. Один из выводов этого исследования в области гинекологии гласит: «Положение матки почти никогда не соответствует центральной оси таза. Тело матки никогда не направлено по перпендикуляру. Различное направление отверстия матки зависит скорее от случайных причин, чем от органического изменения ткани».

Совершенно очевидно, что методологические подходы к изучению нормальной и патологической анатомии, заложенные в трудах Н.И. Пирогова, на столетия опередили развитие медицинской науки. Только в конце XX века появилась возможность получать изображения человеческого тела в трех измерениях. Этому предшествовало сделанное более 100 лет назад открытие В.К. Рентгена, исключительная значимость которого позволила не только получать изображение патологических изменений без внедрения в организм, но и сделало это изображение документируемым, объективным. Изучая рисунки, выполненные Н.И. Пироговым, и сравнивая их с изображениями, получаемыми сегодня с помощью современных методов медицинской визуализации – компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультразвукового исследования (УЗИ), мы убеждаемся в их абсолютной идентичности [2–4].

Клиническая (прикладная) анатомия – это совокупность прикладных направлений современной анатомии, изучающих строение и топографию органов и областей тела человека в норме и при патологии в интересах различных разделов клинической медицины. Ее бурное развитие в последние 30–40 лет обусловлено широким внедрением в клиническую практику новых диагностических методов прижизненной визуализации (КТ, МРТ, УЗИ, эндоскопии и эндовидеохирургии), новых хирургических технологий [3, 5]. Получаемая этими методами информация совершенно объективна. Уверенное знание современной клинической анатомии женского таза и сопутствующих разделов – одно из необходимых условий успешной профессиональной деятельности врача – акушера-гинеколога.

Сложность, а следовательно, и опасность выполняемых хирургических операций требуют значительно более полных знаний о вариантной анатомии внутренних женских половых органов и максимального точных расчетов основных этапов хирургического вмешательства. Это чрезвычайно важно не только с точки зрения правильного выбора тактических решений, но и для обеспечения полноценной подготовки операций во всем их многообразии.

Миниинвазивная хирургия – бурно прогрессирующий раздел современной медицины. За последние 50 лет произошло чрезвычайно быстрое развитие оперативной гинекологии, которая наряду с общей хирургией претерпела трансформацию из традиционной лапаротомии и/или влагалищной хирургии в эндоскопическую хирургию [6, 7]. Она используется в двух вариантах: 1 – для выполнения различных диагностических манипуляций; 2 – для выполнения высокотехнологичных оперативных вмешательств. Развитие оперативной гинекологии неразрывно связано с совершенствованием не только хирургического мастерства, но и внедрением новых технологий, аппаратуры, медикаментов и многого другого, что определило прогресс медицины в целом.

На современном этапе развития медицины эндовидеохирургия стала приоритетной по сравнению с традиционными технологиями оперативных вмешательств. В многочисленных превосходных отечественных и зарубежных руководствах описывается эндовидеохирургическая техника, инструментарий и оборудование, показания к операциям и их методика. При этом некоторые анатомические сведения, особенно интересующие хирургов-лапароскопистов, описаны недостаточно. В программах постдипломного профессионального обучения вопросам анатомо-топографических отношений органов и тканевых структур брюшной полости, в частности, органов малого таза, уделяется мало внимания.

Современные хирургические приемы для достижения их максимальной эффективности и безопасности должны основываться на знании анатомии и возможных ее вариантов [8, 9]. Большими преимуществами лапароскопии является четкость визуализации и возможность увеличения изображения. Соответственно, достоинствам данного метода велика роль анатомических знаний. В настоящее время для правильной интерпретации анатомических ориентиров во время операции большое значение имеют такие условия, как места введения инструментов, расположение операционной бригады, положение пациента и ориентация видеокамеры.

Несомненно, новые приборы и инструменты, медицинские технологии, такие, как ультразвуковой скальпель, роботизированная эндовидеохирургия с трехмерным изображением, высокоинтенсивный ультразвук, делают современные методы более эффективными, безопасными и расширяют наши возможности. Но при этом сохраняется необходимость точного знания анатомии.

Особенность репродуктивной хирургии состоит в том, чтобы лечить гинекологические заболевания, используя процедуры и методики с наименьшим отрицательным воздействием на фертильность. Основная цель репродуктивной хирургии заключается в том, чтобы восстановить нормальную анатомию, когда это возможно. Чтобы оптимизировать результаты оперативных вмешательств и минимизировать

осложнения, от каждого хирурга-гинеколога требуется доскональное знание нормальной анатомии брюшной стенки и органов брюшной полости. В этой статье мы акцентируем внимание врачей на важности знаний хирургической анатомии передней брюшной стенки и таза, с особым пониманием лапароскопической анатомии.

Знание анатомического строения малого таза необходимо хирургам широкого профиля, урологам и акушерам-гинекологам. Стенки малого таза ограничены крестцом, тазовыми костями и связками. На их боковых поверхностях располагаются внутренние запирающие и грушевидные мышцы. Стенки покрыты внутрибрюшной фасцией и брюшиной. Выход из малого таза ограничен комплексом мягких тканей промежности, толщина которых индивидуально варьирует от 5 до 12 см. Промежность включает брюшину, предбрюшинную клетчатку, фасциально-мышечный комплекс, подкожную клетчатку и кожу. В мягких тканях промежности располагаются дистальная часть прямой кишки, влагалище, мочеиспускательный канал и наружные женские половые органы. В полости малого таза находятся мочевой пузырь, мочеточники, матка, придатки матки, ампула и надампулярная часть прямой кишки, крестцовое сплетение, ветви поясничного сплетения, клетчаточные пространства, ветви внутренней подвздошной артерии, венозные сплетения органов малого таза, притоки внутренней подвздошной вены [3]. С лапароскопической точки зрения малый таз представляет собой как бы отклоненное кзади чашеобразное окончание нижней части брюшной полости. Наклон лобковых костей и крестцовый изгиб образуют угол между осью таза и длинной осью тела. Он равен 45° и открыт кзади. Для хорошей лапароскопической визуализации органов малого таза и тазового дна следует предварительно с помощью катетера Фолея опорочить мочевой пузырь и отвести кверху от полости таза петли кишечника и большой сальник, придав пациенту положение Тренделенбурга. Перед расширенными операциями, такими, как тазовая и периаортальная лимфаденэктомия, рекомендуется предоперационная подготовка кишечника раствором электролитов [6]. Задний отдел видимого пространства малого таза занят прямой кишкой и дистальным отделом сигмовидной ободочной кишки, которая отклоняется влево кверху, перегибаясь через мыс крестца. Введенный катетер Фолея служит ориентиром задней стенки и верхушки распластанного мочевого пузыря, а остальные его участки практически неразличимы на фоне нижнего отдела передней брюшной стенки. Медиальные пупочные связки (облитерированные пупочные артерии) проходят с обеих сторон над гребенчатыми (куперовыми) связками. Выступающие контуры наружных подвздошных сосудов обозначают верхние края полости малого таза. У женщин между прямой кишкой и мочевым пузырем располагается матка и ее придатки. Широкие связки матки делят пространство таза на передний и задний отделы. Яичники и дистальные отделы маточных труб при помощи воронко-тазовых связок прикрепляются к боковым стенкам таза. В этих связках проходят яичниковые сосуды и вегетативные нервы. Самым глубоким местом женского таза является прямокишечно-влагалищное углубление (Дугласово пространство), которое ограничено по бокам гребнями крестцово-маточных связок [3, 5].

Глубокие знания макро- и микроскопической анатомии органов и пристеночных мягкотканых структур малого таза позволяют выполнять высокотехнологичные оперативные вмешательства. В последние годы обсуждаются вопросы хирургической коррекции пола, внутриутробной хирургии плода и, наконец, – трансплантации женских половых органов, в частности матки. Следует отметить, что еще в 50-е годы прошлого столетия во многих развитых странах мира, в том числе и в России, широко использовали пересадку гетерогенных яичников с целью компенсации дефицита половых гормонов при овариоэктомиях и климактерических расстройствах. Однако это была свободная пересадка без сохранения сосудистых связей. Пересадку чаще производили в подкожную клетчатку, прямую мышцу живота, предбрюшинную клетчатку, т.е. в ткани, богатые кровеносными сосудами. Однако уже через 6–12 мес. после пересадки яичники склерозировались и/или наступало их фиброзное перерождение [10].

В настоящее время с целью сохранения фертильности при онкопатологии активно разрабатываются методики криоконсервации яичниковой ткани с последующей топической трансплантацией и применением программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [10]. Благодаря прицельным анатомо-топографическим экспериментальным исследованиям, изучению иммуногистохимии, а также появлению современных иммунодепрессантов, трансплантация в гинекологии становится реальной.

У многих женщин репродуктивного периода матка отсутствует после ранее проведенных хирургических гистерэктомий либо вследствие врожденных аномалий, например синдрома Рокитанского – Кюстнера – Майера – Хаузера. Несомненно, в таких случаях трансплантация матки могла бы облегчить страдания женщин, которые страстно желают ребенка. Для реализации нерешенных проблем репродукции в ряде стран, в том числе и в России, проводились (и проводятся сегодня) экспериментальные исследования по трансплантации матки [11].

В 2002 г. Fageeh W. et al. [12] сообщили о первом в современной истории случае пересадки матки, которая была выполнена в Саудовской Аравии 6 апреля 2000 г. 26-летней женщине, у которой шестью годами ранее выполнили гистерэктомию в связи с послеродовым кровотечением. Донором стала 46-летняя женщина с множественными яичниковыми кистами. У донора была удалена матка с сохранением тканей и сосудов. Матка донора была подшита в ортотопической позиции к куполу влагалища реципиента и дополнительно укреплена сшиванием крестцово-маточных связок. Маточные артерии и вены были расширены, использован сегмент большой подкожной вены, анастомоз осуществлен с наружными подвздошными артериями и венами соответственно. Однако на 99-е сутки после пересадки развился острый сосудистый тромбоз, что послужило основанием для удаления матки. Обе маточные трубы оставались жизнеспособными без признаков отторжения. Успешные результаты трансплантации матки с последующим применением методов ВРТ и рождением здоровых детей выполнены в Турции и Швеции [13, 14]. Очевидно, что без глубочайших знаний анатомии и топографических взаимоотношений внутренних половых органов эта задача не могла быть решена.

Подводя итог сказанному, можно констатировать тот факт, что немногим более чем за 100 лет репродуктивная хирургия проделала путь от простого удаления спаек до трансплантации матки. Все стремление человечества к совершенству, его помыслы в контексте сказанного выше давно осмыслены Платоном: «... Смертная природа старается стать по возможности бессмертной, вечной. А достичь этого она может только одним путем – деторождением, оставляя всякий раз новое вместо старого ...».

Возвращаясь к роли анатомии как фундаментальной науки в подготовке хирургов-гинекологов на современном этапе необходимо конкретизировать ее задачи. Таковыми являются:

- создание базы современных знаний о строении органов, систем органов и человеческого организма в целом, рассматриваемых с позиций развития, функциональных возможностей и регионально-топографических особенностей;
- углубленное изучение вопросов вариантной анатомии, аномалий развития органов, индивидуальных, возрастных, половых и типовых особенностей строения различных анатомических структур;
- представление современных сведений о микроскопической анатомии;
- моделирование структурно-функциональных отношений в норме и при различных патологических состояниях;

– разработка новых способов бальзамирования для проведения кадавер-курсов по лапароскопической анатомии малого таза [7, 15].

Кафедра нормальной анатомии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова уже 10 лет занимается вопросами анатомической подготовки эндовидеохирургов, в т.ч. и в области гинекологии. Только в 2018 году было проведено 4 мастер-класса по 3D-анатомии малого таза и 4 кадавер-курса по лапароскопической гинекологии (рис. 1).

Тренинговый курс включает следующие этапы:

I этап – анатомический практикум по избранной тематике, который включает чтение лекции по изучению анатомии малого таза и промежности на натуральных анатомических препаратах, знакомство с вариантной анатомией.

Естественно, для I этапа необходима современная учебно-материальная база. Ее основу составляют препараты, созданные по технологии полимерного бальзамирования. Эта технология основана на замещении в анатомических препаратах воды и липидов на полимеры, придании им естественной формы и высоких демонстрационных качеств. Огромное значение имеет технология полимерного бальзамирования для преподавания клинической анатомии, изучения вариантной анатомии, аномалий развития, патологически измененных органов, а также для разработки анатомических тренажеров.

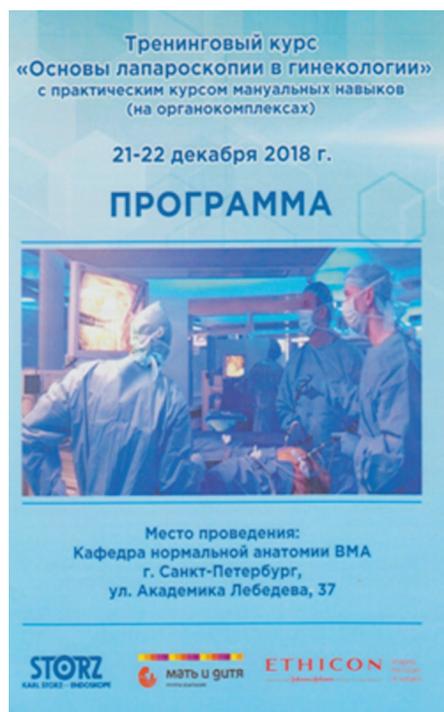


Рис. 1. Кадавер-курс по эндовидеохирургии для гинекологов

Для врачей-гинекологов созданы специальные наборы анатомических препаратов, включающие 20–30 экспонатов: сагиттальные, горизонтальные и фронтальные распилы таза, органы малого таза, клетчаточные пространства, сосуды, нервы таза, мышцы промежности, связки таза. Данные экспонаты позволяют продемонстрировать топографо-анатомические отношения органов и сосудисто-нервных образований, их вариантную анатомию и различную гинекологическую патологию.

II этап тренинговых курсов проводят представители фирмы-изготовителя эндовидеооборудования. Мы работаем как с фирмой «Olympus», которая предоставляет современное 3-D или 4-K оборудование, и фирмой «Karl Storz». Во время лекции дается информация о самых современных технологиях моно- и биполярной коагуляции, инфляции и инструментах.

III этап – это демонстрация современных клинических возможностей эндовидеохирургии в гинекологии. Лекции читают специалисты-гинекологи.

IV этап – кадавер-курс, предусматривающий отработку мануальных навыков эндовидеохирургических вмешательств на анатомическом материале.

На этом этапе также отмечается важнейшая роль специалистов-анатомов, которая заключается прежде всего в подготовке анатомического материала. На кафедре разработаны и запатентованы оригинальные способы перфузии сосудистого русла, транскапиллярная инъекция сосудов, балзамирование с надежным обеззараживанием, сохранением тургора, эластичности, цвета тканей и возможности их послышной диссекции. Следует отметить, что традиционные способы балзамирания формалином здесь не годятся. В современных условиях широко применяется отработка мануальных навыков на симуляционном оборудовании. Она позволяет научиться работать с инструментами и монитором, но не способна заменить работу с натуральным анатомическим препаратом. Работа с натуральным анатомическим объектом создает реальную картинку операционного поля, позволяет найти анатомические ориентиры, оценить сосудисто-нервные отношения, определить траекторию продвижения эндоскопа, длину оси и углы операционного действия, научиться накладывать швы и выполнять конкретные оперативные вмешательства [3,7].

В заключение хотелось подчеркнуть, что проводимые тренинг-курсы по эндовидеохирургической анатомии востребованы и в учебном процессе на факультетах подготовки врачей. Знакомство студентов 1–2 курсов с технологиями эндовидеохирургии проводится в процессе проведения тренинг-курсов с врачами. Такие мини-занятия способствуют формированию повышенной мотивации к изучению определенных разделов анатомии, пониманию роли современных знаний о макро- и микроскопической, вариантной и регионально-топографической анатомии, а также к углублению знаний по эпонимной анатомии.

Таким образом, преподавание клинко-анатомических основ в образовательных циклах акушерства и гинекологии является важным разделом учебного процесса по подготовке современного врача – акушера-гинеколога в системе последиplomного непрерывного образования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Кира Е.Ф. Эволюция репродуктивной хирургии // Акушерство и гинекология. 2007. № 5. С. 59–62. [Kira E.F. The evolution of reproductive surgery. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2007; 5: 59–62. (In Russ.)]
2. Шевченко Ю.Л., Китаев В.М. «Ледяная анатомия» Н.И. Пирогова – прообраз современных лучевых изображений // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2010. № 9. С. 4–8. [Shevchenko Yu.L., Kitaev V.M. «Ice Anatomy» N.I. Pirogova – the prototype of modern radiation images. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2010; 9: 4–8. (In Russ.)]
3. Гайворонский И.В., Ничипорук Г.И., Гайворонский А.И. Анатомия человека. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. Т. 1. 720 с., Т. 2. 480 с. [Gaivoronsky I.V., Nichiporuk G.I., Gaivoronsky A.I. *Anatomiya cheloveka*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. Vol. 1. 720 p., Vol. 2. 480 p. (In Russ.)]

Moscow: GEOTAR-Media; 2018. Vol. 1. 720 p., Vol. 2. 480 p. (In Russ.)]

4. Разин М.П., Скобелев В.А., Железнов Л.М., Смоленцев М.М., Смирнов А.В. Хирургия новорожденных. Учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 328 с.: ил. [Razin M.P., Skobelev V.A., Zheleznov L.M., Smolentsev M.M., Smirnov A.V. *Khirurgiya novorozhdennykh*. Textbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 328 p. (In Russ.)] DOI: 10.33029/5387-2-SH-2020-1-328.

5. Каган И.И. Клиническая анатомия женского таза: иллюстрированный авторский цикл лекций. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 152 с. [Kagan I.I. *Klinicheskaya anatomiya zhenskogo taza: illyustrirovanniy avtorskii tsikl lektzii*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 152 p. (In Russ.)].

6. Винд Г. Дж. Прикладная лапароскопическая анатомия: брюшная полость и малый таз / Пер. с англ. Под ред. А.Н. Лызикова, О.Д. Мядельца. М.: Медицинская литература, 1999. 384 с. [Vind G.Dzh. *Prikladnaya laparoskopicheskaya anatomiya: bryushnaya polost' i malyy taz*. Transl. from Engl. Lyzikov A.N., Myadel'ts O.D., editors. Moscow: *Meditsinskaya literatura*; 1999. 384 p. (In Russ.)]

7. Гайворонский И.В., Дубинин А.А., Ничипорук Г.И. Современные технологии обучения врачей эндоскопической анатомии в системе непрерывного медицинского образования // Морфология. 2019. Т. 155. № 2. С. 71. [Gaivoronsky I.V., Dubinin A.A., Nichiporuk G.I. Modern technologies for training doctors in endoscopic anatomy in a system of continuing medical education. *Morfologiya*. 2019; 155(2): 71. (In Russ.)]

8. Гайворонский И.В., Ниаури Д.А., Ничипорук Н.Г. и др. Типологические и индивидуальные особенности строения костного таза как предрасполагающий фактор развития пролапса гениталий // Морфология. 2019. Т. 155. № 2. С. 71–72. [Gaivoronsky I.V., Niauri D.A., Nichiporuk N.G. et al. Typological and individual structural features of the bone pelvis as a predisposing factor in the development of genital prolapse. *Morfologiya*. 2019; 155(2): 71–72. (In Russ.)]

9. Гайворонский И.В., Ничипорук Н.Г., Ничипорук Г.И. Взаимосвязи формы полости малого таза, его морфометрических характеристик и компонентного состава тела женщин в норме и при пролапсе тазовых органов // Журнал анатомии и гистопатологии. 2019. Т. 8. № 2. С. 30–37. [Gaivoronsky I.V., Nichiporuk N.G., Nichiporuk G.I. The relationship of the shape of the cavity of the small pelvis, its morphometric characteristics and component composition of the body of women is normal and with prolapse of the pelvic organs. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2019; 8(2): 30–37. (In Russ.)]

10. Burmeister L., Kovacs G., Osianlis T. The first Australian pregnancy in a patient who underwent ovarian tissue cryopreservation prior to treatment for breast cancer with subsequent auto transplantation and in vitro fertilization. *Fertil. Steril*. 2013; 100 (3). Suppl. 1:514–515.

11. Кира Е.Ф., Беженарь В.Ф., Демьянчук Р.В. Трансплантация в гинекологии // Журнал акушерства и женских болезней. 1998. № 3–4. С. 76–81. [Kira E.F., Bezhenar' V.F., Dem'yanchuk R.V. Gynecology transplantation. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 1998; 3–4:76–81. (In Russ.)]

12. Fageeh W., Raffa H., Jabbad H., Marzouki A. Transplantation of the human uterus. *Int. J. Gynecol. Obstet*. 2002; 76 (3): 245–251.

13. Brännström M., Johannesson L., Dahm-Kähler P. et al. First clinical uterus transplantation trial: a six-month report. *Fertil. Steril.* 2014; 101 (5): 1228–1236. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.024. Epub 2014 Feb 27.

14. Erman A.M., Ozkan O., Aydinuraz B. et al. Clinical pregnancy after uterus transplantation. *Fertil. Steril.* 2013; 100 (5): 1358–1363. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.06.027. Epub 2013 Jul 3.

15. Гайворонский И.В., Дубинин А.А., Ничипорук Г.И. Горячева И.А. Первый в России кадавер-курс по 3D-анатомии малого таза / Всероссийская юбилейная научная конференция, посвященная 220-ле-

тию со дня основания кафедры нормальной анатомии Военно-медицинской академии «Достижения морфологических наук на современном этапе». СПб.: ВМА, 2018. [Gaivoronsky I.V., Dubinin A.A., Nichiporuk G.I. Goryacheva I.A. Pervyi v Rossii kadaver-kurs po 3D-anatomii malogo taza. (Conference proceedings) Vserossiiskaya yubileinaya nauchnaya konferentsiya, posvyashhennaya 220-letiyu so dnya osnovaniya kafedry normal'noi anatomii Voenno-meditsinskoj akademii «Dostizheniya morfologicheskikh nauk na sovremennom etape» St. Petersburg:VMA; 2018. (In Russ.)]

УДК 616. 619: 576

DOI 10.24411/2220-7880-2020-10137

ИСТОРИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ТРИХИНЕЛЛЕЗА (ОБЗОР)

^{1,2}Жданова О.Б., ¹Руднева О.В., ¹Написанова Л.А., ²Макарова Н.А., ^{1,2,3}Окулова И.И.

¹ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений им. К.И. Скрябина» – филиал НИИЦ ВИЭВ им. К.И. Скрябина и Ф.П. Коваленко, Москва, Россия (117218, г. Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), e-mail: oliabio@yandex.ru

²ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112),

³ФБГНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт охотничьего хозяйства и звероводства им. проф. Б.М. Житкова», Киров, Россия (610000, г. Киров, ул. Преображенская, 79)

В статье представлен обзор литературы и собственные исследования в области иммунопрофилактики трихинеллеза. Трихинеллез является одним из самых опасных гельминтозоозов. Анализ различных методов диагностики в гельминтологии указывает на возрастающее внимание к борьбе с данным зоонозом в Европе и России. Задача данной работы заключалась в оценке основных технологий получения антигенов для диагностики и иммунопрофилактики гельминтозооза. Также был проведен анализ современных антигенов, иммуностимуляторов и схем профилактики трихинеллеза. Противотрихинеллезная вакцина обычно содержит антигенные компоненты, активные в отношении взрослых гельминтов и личинок, производится из дезактивированных форм *Trichinella spiralis* (*T. spiralis*), секреторных антигенов или одного из поверхностных белков. Они стимулируют иммунную систему организма распознавать патогенный агент (*T. spiralis*) как угрозу с последующей элиминацией. Вакцины, разработанные на основе комплекса иммунобиологических компонентов, могут быть наиболее перспективными и эффективными в системе профилактики. Иммунопрофилактические препараты совместно с санитарно-эпидемиологическими мероприятиями создадут условия для снижения частоты распространения трихинеллеза. Также сохраняется актуальной проблема разработки современных диагностических технологий.

Ключевые слова: гельминтозооз, трихинеллез, антиген, иммуностимуляторы.

HISTORICAL BACKGROUND AND CHALLENGES OF TRICHINELLOSIS IMMUNOPROPHYLAXIS (REVIEW)

^{1,2}Zhdanova O.B., ¹Rudneva O.V., ¹Napisanova L.A., ²Makarova N.A., ^{1,2,3}Okulova I.I.

¹All-Russian Scientific Research Institute of Parasitology of Animals and Plants Scientific Center – branch of VIEV named after Skryabin and Kovalenko, Moscow, Russia (117218, Moscow, Bolshaya Cheremushkinskaya St., 28), e-mail: oliabio@yandex.ru

²Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112)

³Kirov Research Institute of hunting and fur farming, Kirov, Russia (610000, Kirov, Preobrazhenskaya St., 79)

The article presents the results of literature analysis and the research in the field of Trichinellosis immunoprophylaxis. Trichinellosis is one of the most dangerous helminthozoonosis. Analysis of different methods of diagnostics in helminthology suggests increased attention to fighting with zoonotic diseases, including trichinellosis, in Europe and Russia. Our research is aimed at diagnosis and preventive immunization of helminthozoonosis. Also we have analyzed types of new antigens and possibility of using immunostimulators in trichinellosis prevention. A vaccine against trichinosis typically contains an agent that resolves a disease-causing helminth and its larvae and is often made from deactivated forms of the *T. spiralis*, its secretory antigens or one of its surface proteins. The agent stimulates the body's immune system to recognize the agent as threat, destroy it, and to further recognize and destroy any of the pathogenic agents associated with *T. spiralis*

that it may encounter. The use of Immunostimulants during vaccination causes less intensive reproduction of *Trichinella*. Therefore, vaccines based on complex immune preparations can be the most important implementations in prophylaxis system. However, it should be born in mind that vaccination alone cannot achieve significant success in preventing this disease and radically reducing its incidence. Therefore, all other measures to combat trichinosis, especially new diagnostic methods, remain relevant.

Keywords : helminthozoonosis, trichinellosis, antigens, immunostimulators.

Трихинеллез, возбудителем которого являются нематоды рода *Trichinella*, относится к одному из наиболее опасных паразитозов, широко распространенных во всех климатических поясах. Этот опасный гельминтоз человека и животных вызывается гельминтами: *Trichinella spiralis (spiralis)*, *Trichinella spiralis (nativa)* и *Trichinella pseudospiralis*. В Российской Федерации инвазия распространена среди 56 видов млекопитающих. В настоящее время большинство случаев трихинеллеза у человека в РФ регистрируется на Северном Кавказе и арктических побережьях, что связано в первую очередь с особенностями национальной кухни. В Арктике местное население использует в пищу кольпахан (копальхем, игунак), приготовленный без термообработки из сырого мяса [1–3]. Национальные блюда нганасан, чукчей, ненцев, энцев, эскимосов готовят из моржа, тюленя, оленя (ненецкий, чукотский, эвенкийский вариант), кита (эскимосский вариант). Из-за образования в процессе приготовления трупного яда и наличия личинок трихинелл, длительное время сохраняющихся в разлагающемся мясе, данный деликатес смертельно опасен для представителей большинства других народностей [4, 5]. Население Северного Кавказа, не употребляющее сырое мясо, чаще всего заражается при употреблении недожаренных шашлыков и вяленого мяса. И хотя в центральных районах РФ и в целом в Европе заболеваемость резко снизилась, большое влияние трихинеллеза на экономику и здоровье населения признаны Комитетом Экспертов ВОЗ, так как статистические отчеты с каждым годом отмечают увеличение числа случаев заболевания. При высоком уровне инвазии нередко наступает летальный исход [1, 6, 7].

В данной ситуации возникает проблема разработки мер профилактики и лечения гельминтозооза в качестве одного из приоритетных направлений паразитологии. Проведение химиотерапии во время мышечной стадии всегда сопровождается большими дозами химических препаратов и ограниченным периодом их применения, они эффективны лишь до формирования соединительнотканной капсулы вокруг мигрировавших в мышцы личинок, кроме того, большинство этих препаратов являются токсичными. Одним из значимых направлений профилактики трихинеллеза может быть применение специфического паразитарного антигена, полученного из трихинелл с иммунопрофилактической целью. Исследования в области иммунопрофилактики гельминтозов ведутся на протяжении многих лет, как в нашей стране, так и за рубежом. Однако в настоящее время существует множество ограничений, препятствующих широкому внедрению вакцинаций при паразитозах.

В вакцинопрофилактике трихинеллеза, как и большинства паразитарных болезней, помимо получения оптимальных антигенов для вакцинации становится особенно важным выбор адьюванта. Поэтому при паразитозах предъявляется ряд требований

к проведению исследований по изучению иммуногенных свойств вакцины с адьювантом. Необходимы сравнительные исследования, направленные на подбор адьюванта и различные схемы вакцинации. Экспериментальная модель трихинеллеза позволяет достаточно точно оценить защитный эффект по количеству личинок. А также позволяет изучить эффективность иммуностимулирующих препаратов по протективному механизму без использования антигенов и разработать схемы проведения вакцинации с оценкой интенсивности и длительности вызванного иммунного ответа. Известно достаточное количество публикаций о применении вакцин на лабораторных моделях, однако многие из них, в частности, вакцина на базе автоклавированных личинок трихинелл (ATSLV), вызывала непредсказуемую реакцию, вплоть до анафилактического шока на последующее экспериментальное заражение *T. spiralis* [8]. Тем не менее, исследователи отмечали достоверное снижение количества личинок трихинелл у вакцинированных животных при экспериментальном заражении. Защита от трихинеллеза достигалась также путем введения рекомбинантного белка (rTs-Adsp) [9]. По данным X. Li et al [10], при иммунизации мышей линии BALB/c этим белком в сочетании с адьювантом наблюдалось снижение количества личинок трихинелл в мышцах при проверочном заражении на 46,5% по отношению к контрольной группе. Установлено, что применение рекомбинантного белка TspSP – 1,3 *T. spiralis* в качестве вакцинирующего препарата вызывает сокращение в мышцах массы личинок у 39% мышей по отношению к контрольной группе.

Первые попытки получения антигенов были предприняты в начале XX столетия, чему предшествовали разработки получения простых экстрактов из различных гельминтов. Впервые экстракты из личинок трихинелл начали получать в 1911 г. Первые антигены трихинелл представляли собой грубые экстракты мышечной ткани животных, зараженных трихинеллезом, или экстракты декапсулированных, но не очищенных от мышечных белков, личинок трихинелл. Аналогичные исследования провели независимо друг от друга М.И. Романович (1911) и Н. Strobel (1911) [11]. Эффективность указанных антигенов в диагностике была очень низкой. При попытке введения их в организм нередко возникал анафилактический шок. Постепенно исследователи научились получать очищенные культуры личинок трихинелл и других гельминтов, а также расширился спектр их применения. Однако основным назначением их получения оставалась диагностика. Именно слабая чувствительность экстрактов, содержащих примеси белков хозяина и малое количество специфических антигенов, явилась причиной для G.W. Wachman (1928) заняться разработкой методов очистки личинок от примесей и изысканием новых экстрактов и режимов экстракции специфических антигенов. Методы экстракции использовались и для получения

активных компонентов вакцин. G.W. Bachman впервые в паразитологии применил методику получения экстракта с помощью эфира [12]. A. Trawinski (1934) и I. Maternivska (1933) установили, что, несмотря на огромный спектр выделенных веществ, антигены, экстрагированные физиологическим раствором, дают наиболее точные реакции, в то время как обработка их эфиром и фенолом приводит к возникновению ложноположительных реакций, так как не дезактивируются антигенные детерминанты, общие с другими паразитами и микроорганизмами. Опыты по использованию в иммунологических реакциях и вакцинации цельных экстрактов гельминтов различных методов очистки убедили абсолютное большинство исследователей в необходимости очистки антигенов от балластных веществ (липидов, некоторых полисахаридов и белков), приводящих к тяжелым аллергическим реакциям [13].

В дальнейшем антигенные свойства фракций трихинелл выявляли L.R. Melcher с соавт. (1943), в кислоторастворимой белковой фракции, а также достаточно чистым оказался обезжиренный экстракт личинок трихинелл по E.F. Chaffe et al. (1954) [14–15]. Нативный антиген был впервые получен в 1962 году E.H. Sadun et al., который в дальнейшем использовали для серологической диагностики трихинеллеза. Но приготовленный таким образом антиген оказался нестабильным. В 1963 году R.K. Baratawidjaja et al. частично видоизменили антиген. Они декапсулировали и фиксировали личинки на предметных стеклах фламбированием. Ими разработана методика флуоресцирования кутикулы трихинелл и поставлена реакция иммунофлуоресценции (РИФ) [16]. Позднее, используя РИФ для определения локализации антигенов в личинках трихинелл, E. Engelbrechtand и E.H. Kampelmacher (1965) окончательно установили, что кутикула является местом локализации антигена и соответственно местом связывания антител. Кутикулу можно широко использовать в диагностике и вакцинации. Также применение экскреторно-секреторных антигенов (ЕСА) достаточно перспективно. Ряд наблюдений по преципитации на живых трихинеллах *in vitro* (E.A. Mauss, 1940) убедил многих исследователей в целесообразности использования в качестве антигена экскреторно-секреторных продуктов личинок трихинелл или метаболического антигена. В начале использования ЕСА M. Murell et al. (1986) получили невысокую чувствительность (93–96%), и еще меньшую специфичность (92–96%), причем большая часть ложноотрицательных ответов была при интенсивности инвазии ниже 5 личинок в 1 грамме мышц. Дальнейшие исследования способов очистки экскреторно-секреторных антигенов показали возможность их применения при условии возможности защиты от паразитарного и бактериального обсеменения питательных сред и соблюдения оптимальных параметров культивирования трихинелл [17]. В вакцинации экскреторно-секреторные антигены применяли единичные исследователи. В РФ они практически не получили широкого применения, так как низкая диагностическая эффективность иммуноферментного анализа (ИФА) с ЕСА при трихинеллезе была получена О.Г. Полетаевой с соавт. (1986). Авторы установили, что ИФА с антигеном в виде кислоторастворимой белковой фракции показала чувствительность 92,8%, а специфичность – 92%, в то время как с ЕСА – 77,6% и 89% [18]. А.Ф. Костецкий и Ю.И. Васерин (1992)

разработали способ получения культурального ЕСА трихинелл (А.с. СССР № 1493260), который можно использовать в различных иммунодиагностических тестах при трихинеллезе. По данным авторов, этот антиген обладает большей специфичностью, чем коммерческий. Однако в вакцинации его не применяли, и в целом антиген использовался крайне редко [19]. Производство ЕСА трихинелл также затруднено тем, что культивирование больших (2,0–2,5х 10000 личинок/мл) концентраций мышечных трихинелл в искусственных питательных средах уже через 30 часов приводит к массовой (до 50%) их гибели при содержании белка в культуральных средах не более 30–50 мкг/мл (А.С. Бессонов, 2000)[20]. Загрязнение среды культивирования продуктами распада погибших трихинелл значительно снижает специфичность ИФА и вызывает осложнения при вакцинации. Поэтому в настоящее время предпринимаются различные попытки разработок технологических способов получения ЕСА трихинелл с использованием генной инженерии, дополнительных воздействий и очистки антигена. Помимо вышеперечисленных антигенов в иммунодиагностике и профилактике трихинеллеза использовались самые различные антигены: гистосрезы мышц, инвазированных личинками трихинелл или живых декапсулированных и лиофилизированных личинок. Диагностическую реакцию с данными антигенами широко применяли для выявления трихинеллеза человека и животных (E.J. Ruitenberg et al., 1972; E.J. Ruitenberg and E.H. Kampelmacher, 1970; K.Chroust, V. Dubansky, 1967, 1970; Z.Kozar et al., 1966; M. Kozar and Z. Kozar, 1970; P. Wehesaetal., 1971) [21–23].

В нашей стране особенности кутикулярных и личиночных антигенов изучал С.Н. Белозеров (1996–2000) при сравнении диагностической эффективности иммунных реакций [24]. Применение неочищенного антигена из личинок трихинелл позволяет отобрать животных, свободных от инвазии *T. spiralis* для формирования контрольных групп. Для изготовления вакцин при экспериментальном моделировании инвазии и в доклинических исследованиях он не используется из-за выраженных аллергических реакций [24, 25].

Совершенствование методов очистки антигенов было ключевой задачей целого ряда исследований в иммунопрофилактике трихинеллеза. И.И. Бенедиктов, Л.Н. Липатова (1992–1996) применили моноклональные антитела, полученные путем гибридизации клеток селезенки иммунной мыши и клеток мышечной миеломы линии Р3-Х63-Аg 8.653, для очистки диагностических антигенов трихинелл. Степень очистки составила 90%. Проверка очищенного антигена в постановке ИФА показала высокую диагностическую эффективность (чувствительность 100%, специфичность 98%). При оценке антигена, полученного с помощью моноклональных антител (МКАТ), при исследовании 90 сывороток свиней, в т.ч. инвазированных аскаридозом, эхинококкозом и тенуикольным цистицеркозом, установили, что чувствительность испытуемого антигена составила 100%, а специфичность 90,36%. В опытах по сравнению цельного экстракта трихинелл и фракционированного (вторая фракция) с антигеном, очищенным с использованием моноклональных антител выявили, что чувствительность и специфичность очищенного антигена не уступает фракции 2 и значительно пре-

вышает активность цельного экстракта [26]. Это исследование положило начало использованию антигенов, полученных с помощью МКАТ в РФ, однако наиболее удобным в получении и использовании был фракционированный антиген в модификации Всероссийского института гельминтологии им. К.И. Скрябина (ВИГИС). В 2000 г. Н.В. Шеховцов с соавт. провели сравнительные испытания антигенов производства АРТЕ (США) и ВИГИС в ИФА для прижизненной диагностики трихинеллеза. Доказали, что антигены могут использоваться для серозепизоотологических и сероэпидемиологических исследований [27, 34].

Таким образом, известны многочисленные способы получения антигенов трихинелл с использованием традиционных физико-химических методов, но наиболее целесообразно применение в иммунопрофилактике высокоочищенных антигенов. Метод гель-фильтрации по W. Magat (1976) в модификации ВИГИС достаточно эффективный [28]. Он включает выделение гельминтозного материала от лабораторных белых крыс, инвазионных личинок трихинелл, их механическое измельчение, экстрагирование белка – антигена в буферном растворе и очистку полученного экстракта от неспецифических белковых примесей, которые снижают эффективность диагностических антигенов, а при изготовлении профилактических вакцин могут вызывать аллергические реакции. Очистка проводится с использованием гель-фильтрации на сефадексе G-200, в результате которой происходит разделение смеси экстракта на белковые фракции, причем в диагностике используется обычно фракция, обладающая достаточной чувствительностью и специфичностью. Можно проводить фракционирование с использованием других гелей, например, Тойоперл HW-50, который также позволяет в достаточной степени очищать экстракт от неспецифических белковых примесей. Для получения ЭСА необходимо провести значительное усовершенствование культивирования личинок: к питательной среде ДМЕМ добавить 20 мкл/мл 1,5% раствора L-глутамин и 2 мкл/мл 4% раствора гентамицина с уплотненным посевом 35–40 тысяч личинок/мл в стерильных условиях при постоянном газовом составе с содержанием CO_2 – 5%, влажности 70% и температуре 37°C в течение двух суток со сменой среды один раз в сутки. Данный способ быстрого получения антигенов трихинелл, основанный на использовании питательных сред, обеспечивает лучшие условия выживания личинок трихинелл в процессе культивирования. Антиген от наиболее близких по способу получения ЭСА отличается тем, что используются дополнительные приемы, которые в совокупности улучшают жизнеспособность и условия жизнедеятельности личинок трихинелл, повышается плотность посева личинок и, в конечном итоге, выход белка-антигена. Так, например, переваривание (пептолиз) фарша из тушек крыс в искусственном желудочном соке с уменьшенной по времени экспозицией с целью выделения личинок, обеспечивает их жизнеспособность. Смена питательной среды при 48-часовом культивировании 1 раз в сутки на эквивалентную порцию свежей полноценной среды и культивирование в стерильных условиях в CO_2 -инкубаторе, поддерживающем постоянный газовый состав среды, предотвращают загрязнения. А использование обогащенной среды ДМЕМ позволяет

обеспечить более стабильные и благоприятные условия для поддержания процессов жизнедеятельности личинок в ходе культивирования, что выражается в меньшем проценте отмирания их и незначительной контаминации антигена продуктами распада. В то же время, данная методика позволяет увеличить конечный выход антигенспецифических белков в 4 раза. Таким образом, при использовании современных технологий получаемые антигены имеют достаточно высокую очистку и обладают иммуногенными свойствами [26–28].

Выбор адьюванта имеет важное значение в профилактике. Помимо простых химических веществ и растительных форм (сапонины) в последнее время в качестве адьювантов в паразитологии активно выступают цитокины (эндогенные или рекомбинантные), липосомы, виросомы, микрокапсулы и некоторые белковые носители в составе конъюгированных вакцин. Адьюванты обеспечивают более выраженный иммунный ответ путем формирования «депо» антигена, замедлением его всасывания; защитой антигена от деградации и элиминации; а также активацией компонентов системы врожденного и приобретенного иммунитета. Поэтому в паразитологии часто применяются иммуностимуляторы. Причем чаще всего при гельминтозах адьюванты должны стимулировать клеточный иммунитет.

Необходимо отметить, что в последние годы возрос интерес к применению иммуностимулирующих препаратов при гельминтозах, как в лечебно-профилактических целях, так и в научных исследованиях. Использование иммуностимуляторов различного происхождения повышает реактивность по отношению к специфическим паразитарным антигенам и усиливает сопротивляемость организма, в итоге приводит к снижению, а в некоторых случаях и полному предотвращению заражения гельминтами. Эти лекарственные средства, обладающие иммуотропной активностью, также в терапевтических дозах восстанавливают координированную работу звеньев иммунной системы, функционирование которой, как правило, разбалансировано при гельминтозах. Иммуностимуляторы начали применяться в гельминтологии сравнительно недавно, поэтому взгляды и мнения на их применение в составе профилактических препаратов на сегодняшний день противоречивые. Известно, что препараты из группы синтетических иммуностимуляторов, полученных путем направленного химического синтеза (левамизол), ранее использовались в терапии трихинеллеза, а в настоящее время иногда включаются как компоненты комплексных препаратов для его профилактики. Однако при применении иммуностимуляторов в лечении трихинеллеза развивались побочные эффекты. За последнее десятилетие подробно изучены этапы иммунного ответа при гельминтозах, разработаны новые препараты для коррекции иммунных патологий. Так, например, цитокины с успехом используются в современной паразитологии, как и синтетические соединения их индукторов (индукторы интерферонов). Наиболее распространенным иммуностимулятором этого типа, применяющимся в паразитологии, является интерферон 2а [29]. Проведенный анализ доступной отечественной и зарубежной литературы по российскому и зарубежному рынку иммуностимуляторов, выявил, что наиболее эффективны для профилактики трихинеллеза и привлекательны в ценовом диапазоне препараты:

азоксимера бромид (синтетический препарат), ронколейкин (рекомбинантный ИЛ 2), нуклеинат натрия (биологического происхождения). Вышеуказанные препараты, относящиеся к разным группам, проверялись в условиях эксперимента на лабораторных моделях в качестве иммуностимуляторов при экспериментальном трихинеллезе в его лечении и профилактике. К иммуностимуляторам биологического происхождения кроме нуклеината натрия, относятся препараты, полученные из бактерий и грибов (продигиозан, субалин, рибомунил, и др.), которые обладают способностью усиливать функциональную активность нейтрофилов и макрофагов при гельминтозах. F. Martinez-Gomez et al. [30] указывают, что введение внутрь культур *Lactobacillus casei* в течение 6 недель вызывает полную защиту против заражения трихинеллами в условиях небольшого количества личинок. Протективное действие иммуномодулятора ронколейкина (в пределах 40%) установлено при эхинококкозе собак и в лабораторных исследованиях у крыс Wistar при трихинеллезе в общепринятых дозах заражения. Также имеются данные о защитном действии иммуномодуляторов: азоксимера бромид, циклоферона и ронколейкина при экспериментальном трихинеллезе лабораторных беспородных белых мышей [31–32]. Предыдущими исследованиями на модели экспериментального альвеолярного эхинококкоза установлено протективное действие иммуностимулирующего препарата риботан в комплексе с клеточным антигеном протосколексов *Echinococcus multilocularis*, дальнейшее применение имунофана в качестве иммунотерапевтического средства в комбинации с иммунотерапией при лечении эхинококкоза было успешным [32]. Учитывая высокую эффективность применения имунофана при элиминации паразитов, О.В. Руднева с соавторами (2016–2018 гг.) изучила эффективность комплексного биопрепарата на основе соматического антигена трихинелл (СЭТ) и иммуномодулятора имунофан в схеме профилактики трихинеллеза. Исследование было лабораторно-рандомизированным и плацебо-контролируемым: использованы препараты соматического экстракта личинок трихинелл в дозе 40 мкг/мышь и иммуностимулятор имунофан, доза которого составила 1 мг/мышь. Препараты вводились в 0,2 мл стерильного физиологического раствора дважды внутримышечно с интервалом 48 часов. Для заражения подопытных мышей использовались личинки *T. spiralis* в дозе 30±5 личинок/мышь (культура ВИГИС), заражение проводилось через 40 дней после последнего введения иммунных препаратов. В итоге при подсчете обнаруженных личинок трихинелл у каждой мыши в группе была определена протективная эффективность (путем подсчета количества живых личинок у животных различных групп).

Эффективность препарата (ЭП) рассчитывалась по формуле:

$$\text{ЭП\% (уменьшение)} = (N1 - N2) / N1 \times 100$$

N1: среднее геометрическое числа живых личинок *T. spiralis* в контрольной группе;

N2: среднее геометрическое числа живых личинок *T. spiralis* в терапевтической группе.

Животные, получавшие комплексный препарат, оказались менее всего подвержены инвазии, среднее геометрическое число обнаруженных у них личинок

трихинелл было в 2,6 раза меньше по сравнению с контрольной группой, получавших плацебо. В целом, протективная эффективность комплексного препарата составила 61,98%, имунофана – 31,42%.

Для подтверждения предположения об эффективности иммуностимуляторов при вакцинации против трихинеллеза проводился цикл опытов. Оценка протективных свойств разработанного комплексного иммунопрепарата на лабораторных моделях при трихинеллезе осуществлялась по определению интенсивности инвазии в постмортальных исследованиях всех групп мышц животного. Вводили следующие иммуностимуляторы: ронколейкин, нуклеинат натрия и азоксимера бромид белым мышам (группы формировали по 10 голов) в соответствующих дозах. В контрольной группе животных применяли физиологический раствор. Через двое суток (48 часов) после последнего введения препарата мышцей заражали инвазионными личинками трихинелл в дозе 80 г/животное одновременно с контрольной группой. Убой всех мышей проводили через 45 дней, их тушки подвергали перевариванию в искусственном желудочном соке каждую в отдельности и подсчитывали количество личинок трихинелл. В результате в группе вакцинированных мышечей, получавших ронколейкин, выявлено наименьшее количество личинок трихинелл на одно животное, по сравнению с группами особей, принимавших нуклеинат натрия и полиоксидоний, что свидетельствовало о менее эффективной защите. В то же время в контрольной группе выделили в среднем 4485,8+430,6 личинок, что соответствует классической интенсивности инвазии при дозе заражения 80 г/животное. В итоге, протективный эффект ронколейкина составил 80,6%, у препаратов на основе полиоксидония – 61,98%, нуклеината натрия – 20% [31–33]. Учитывая вышеизложенное, препараты имунофан, ронколейкин, азоксимера бромид можно использовать в комплексной иммунопрофилактике трихинеллеза. Оценка эффективности препаратов по ИИ (количеству личинок трихинелл в мышцах) достаточно удобна для математических вычислений. Помимо паразитологической оценки проводили морфофункциональные исследования, которые также указывали на эффективность вакцинопрофилактики комплексными препаратами [31–33]. В отработке схем введения учитывали как соотношения доза–ответ в комбинации различных доз адьюванта с различными дозами антигена вакцины, так и тип и интенсивность иммунного ответа.

В итоге данные литературы и результаты ряда собственных паразитологических исследований экспериментальных животных (ИИ, патоморфологические исследования и др.) свидетельствуют о том, что при использовании иммуностимуляторов в вакцинопрофилактике, происходит менее интенсивное размножение трихинелл и заселение мышц личинками. Поэтому для повышения эффективности профилактики и лечения трихинеллеза целесообразно осуществлять более активное использование этих препаратов.

Заключение

Таким образом, при разработке профилактических мероприятий по борьбе с трихинеллезом вакцинация должна занять соответствующую позицию, что позволит повысить эффективность существующей борьбы с трихинеллезом. Разработка методов

профилактики на основе комплексных вакцинных и иммуностимулирующих препаратов может стать эффективным методом предупреждения развития гельминтозов в совокупности с своевременной диагностикой заболеваний и соблюдения санитарно-эпидемиологического режима [1, 6, 35]. Особенно важно совершенствовать методики получения антигена, которые планируется использовать как для вакцинации, так и для диагностических тест-систем.

Необходимо рекомендовать коррекцию мероприятий по борьбе с трихинеллезом с учетом особенностей эпизоотического процесса [1, 5, 7], для прижизненной диагностики трихинеллеза применять наиболее эффективные методы: иммуноферментный анализ, иммуноблоттинг и др. Особое внимание уделять обеззараживанию туш инвазированных животных и остатков мышечной массы после мездрения шкур. Совершенствование диагностических мероприятий и вакцинации в профилактике паразитозов способствует уменьшению числа заражения человека и животных, сокращению экономических затрат. Борьба с трихинеллезом имеет не только биологическое, но и социально-экономическое значение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Исследование проведено в рамках Грантовой программы ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России «Университетский научный грант», проект № ААААА 20 –120012900109 –71–1.1/2020

Литература/References

1. СанПиН 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации». [SanPiN 3.2.3215-14 «Profilaktika parazitarnykh boleznei na territorii Rossiiskoi Federatsii» (In Russ.)]
2. Андреев О.Н. Эколого-биологические особенности циркуляции возбудителей трихинеллеза в Центральном регионе России и оптимизация мер борьбы: дис. ... докт. вет. наук. ВИГИС, Москва. 2014 г. 280 с. [Andreyanov O.N. Ekologo-biologicheskie osobennosti tsirkulyatsii vzbuditelei trikhinelleza v Tsentral'nom regione Rossii i optimizatsiya mer bor'by [dissertation]. VIGIS, Moscow. 2014. 280p. (In Russ.)]
3. Uspensky A., Bukina L., Odоеvskaya I., Movsesian S. The epidemiology of trichinellosis in the Arctic territories. *Journal of Helminthology*. 2019;1:43-49. Doi; 10.1017/s0022149x18000020
4. Букина Л.А., Одоевская И.М., Успенский А.В. Методические положения по профилактике трихинеллеза на территории Чукотского полуострова // Российский паразитологический журнал. 2014. № 3. С. 137–143. [Bukina L.A., Odоеvskaya I.M., Uspensky A.V. Metodicheskie polozheniya po profilaktike trikhinelleza na territorii Chukotskogo poluostrova. *Rossiiskii parazitologicheskii zhurnal*. 2014;3:137–143. (In Russ.) Doi 10.31016/978-5-9902340-8-6.2019.20.151-155]
5. Успенский А.В., Скворцова Ф.К. Ветеринарно-санитарная экспертиза в системе мер борьбы с трихинеллезом // Российский паразитологический журнал. 2019. № 1. С. 80–84 [Uspensky A.V., Skvortsova F.K. Veterinary-sanitary inspection in the system of control of trichinellosis. *Rossiiskii parazitologicheskii zhurnal*. 2019;1:80-84. (In Russ.)] Doi 10.31016/1998-8435-2019-13-1-80-84
6. Мартусевич А.К., Жданова О.Б., Хайдарова А.А., Бережко В.К., Написанова Л.А. Анализ физико-химических свойств антигенов некоторых гельминтов как технология паразитологической метаболомики // Фундаментальные исследования. 2014. № 12–7. С. 1437–1441 [Martusevich A.K., Zhdanova O.B., Haidarova A.A., Berezhko V.K., Napisanova L.A. Analys of physical and chemical properties of antigens of some helminths as technology parasitological metabolomics. *Fundamental research*. 2014;12–7:1437–1441. (In Russ.)]
7. Успенский А.В., Арисов М.В., Гулюкин М.И., Скворцова Ф.К. Особенности ограничительных мероприятий при трихинеллезе // Российский паразитологический журнал. 2019. № 3. С. 88-92. [Uspensky A.V., Arisov M.V., Guliukin M.I., Skvortsova F.K. Patterns of restrictive measures in the case of trichinellosis. *Rossiiskii parazitologicheskii zhurnal*. 2019;3:88-93. (In Russ.)] Doi: 10.31016/1998-8435-2019-13-3-88–92
8. Eissa M., Azzouni Z., Baddour N., Boulos L. (2003) Vaccination trial against experimental trichinellosis using autoclaved *Trichinella spiralis* larvae vaccine (ATSLV). *Journal of the Egyptian Society of Parasitology* 05/2003; 33(1):219-28. Source: PubMed.
9. Feng S, Wu X, Wang X, Bai X, Shi H, Tang B, Liu X, Song Y, Boireau P, Wang F, Zhao Y, Liu M. Vaccination of mice with an antigenic serine protease-like protein elicits a protective immune response against *Trichinella spiralis* infection. *J Parasitol*. 2013 Jun; 99(3):426-32. doi: 10.1645/12-46.1. Epub 2012 Dec 19.
10. Li X, Yao JP, Pan AH, Liu W, Hu XC, Wu ZD, Zhou XW. An antigenic recombinant serine protease from *Trichinella spiralis* induces protective immunity in BALB/c mice. *Parasitol Res*. 2013 Sep; 112(9):3229-38. doi: 10.1007/s00436-013-3500-6. Epub 2013 Jul 5.
11. Strobel H. The Serum Diagnosis of Trichinosis/ Strobel H. *American Journal of the Medical Sciences*: August 1911. Volume 142. Issue 2. P. 282.
12. Bachman G. W. An intradermal reaction in experimental trichiniasis/ Bachman G. W. *J. Prev. Med*. 1928. T. 2. C. 513.
13. Maternivska I. Zbl. Bakteriол., Parasitenkunde, Infektionskrankh. UndHyg.1933;129(3-4):284-301.
14. Melcher L. R. An antigenic analysis of *Trichinella spiralis* / Melcher L.R. *The Journal of Infectious Diseases*. 1943. C. 31–39.
15. Chaffee E. F. Diagnosis of schistosomiasis by complement-fixation/ Chaffee E. F., Bauman P. M., Shapilo J. J. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1954;3(5):905-913.
16. Baratawidjaja R.K. Fluorescent antibody staining in the serodiagnosis of trichinosis/ Baratawidjaja R. K., Hewson A., Labzoffsky N. A. *Canadian Journal of Microbiology*. 1963;9(4):625-628.
17. Mauss E.A. et al. The in Vitro Effect of Immune Serum upon *Trichinella spiralis* Larvae. *American Journal of Hygiene*. 1940;32(2):80-83.
18. Полетаева О.Г., Красовская Н.Н., Глаголева В.А. Характеристика иммуноферментной тест-системы с антигеном трихинеллы // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1986. № 3. С. 51–56. [Poletaeva O.G., Krasovskaya N.N., Glagoleva V.A. Characteristics of ELISA test systems with an antigenic trihinella. *Medical Parasitology and Parasitic Diseases*. 1986;3: 51–56. (In Russ.)]
19. Васерин Ю.И., Костецкий А.Ф. Способ получения культурального антигена из *Trichinella*

spiralis. Авторский сертификат. 1493260 СССР-1992. [Vaserin Yu.I., Kostetsky A.F. Sposob polucheniya kulturalnogo antigena iz Trichinella spiralis. Avtorskii sertifikat 1493260 USSR-1992. (In Russ.)]

20. Бессонов А.С. Виды и варианты в роде *Trichinella* railliet // Материалы докладов к 8-ой научной конференции по проблеме трихинеллеза человека и животных. Москва, 30-31 мая 2000 г. [Bessonov A.S. Vidy i varietety v rode *Trichinella* railliet. (Conference proceedings) Materialy dokladov k 8-oi nauchnoi konferentsii po probleme trikhinelleza cheloveka i zhivotnykh. 2000 May 30-31th; Moscow. (In Russ.)]

21. Ruitenbergh E., Kampelmacher E.H., Berkvens J. Die in dir tecte fluorescierende Antikorpertechnik bei Serodiagnostik von mit *Trichinella spiralis*-infizierten Schweinen. *Fleischwirtschaft*. 1967; 1217 -1 220.

22. Chroust K., Chroust K., Dubansky V. The indirect fluorescent antibody method in experimental trichinosis diagnostic. *Actavet*. Brno, 39, 1970: 157-163.

23. Kozar Z. et al. An attempt of using some serologic methods in the diagnosis of trichinellosis in slaughter pigs. *Wiadomosci parazytologiczne*. 1970;16(1):41-44.

24. Белозеров С.Н., Жданова О.Б. Прижизненная диагностика трихинеллеза песцов с помощью иммуноферментной реакции // Ветеринария. 2000. № 2. С. 34 [Belozеров S.N., Zhdanova O.B. Prizhiznennaya diagnostics of trichinellosis of polar foxes with the help of ELISA. *Veterinary science*. 2000;2:34. (In Russ.)]

25. Clinard E.H., Saunders G. C., Leighty J. C. Prospects for use of the ELA test in control of trichinellosis in swine. Los Alamos Scientific Lab., NM (USA), 1976. №. LA-UR-76-2247; CONF-760854-1.

26. Бенедиктов И.И., Липатова Л.Н. Получение, свойства и использование моноклональных антител для очистки диагностических антигенов трихинелл. Материалы докладов VI научной конференции по проблеме трихинеллеза человека и животных. М., 1992. [Benediktov I.I., Lipatova L.N. Poluchenie, svoystva i ispol'zovanie monoklonal'nykh antitel dlya ochistki diagnosticheskikh antigenov trikhinell. (Conference proceedings) Materialy dokladov VI nauchnoi konferentsii po probleme trikhinelleza cheloveka i zhivotnykh. 1992. Moscow. (In Russ.)]

27. Шеховцов Н.В. Испытания диагностической эффективности при трихинеллезе в ИФА // Восьмая Всероссийская конференция по трихинеллезу. Москва, 30-31 мая 2000 г. Статьи и тезисы докладов. [Schehovtsov N.V. Ispytaniya diagnosticheskoi effektivnosti pri trikhinelleze v IFA (Conference proceedings) Vos'maya Vserossiiskaya konferentsiya po trikhinellezu. 2000 May 30-31th; Moscow. (In Russ.)]

28. Magat W.J., Ješka E.L. A serodiagnostic antigen for trichinellosis. *Acta parasitol polon*. 1976;24(11-19):191-198.

29. Жданова О.Б., Кузнецова Ю.К., Манчанти Ф., Романелли М. Зоонозный кожный лейшманиоз в Италии. Современное состояние проблемы // Вятский медицинский вестник. 2019. № 3. С. 78-81. [Zhdanova

O.B., Kuznetsova J.K., Mancianti F., Romanelli M. Zoonotic skin leishmaniasis in Italy. A modern condition of the problem. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2019;3:78-81. (In Russ.)]

30. Martinez-Gomez F1, Fuentes-Castro BE, Bautista-Garfias CR. The intraperitoneal in-oculation of *Lactobacillus casei* in mice induces total protection against *Trichinella spiralis* infection at low challenge doses. *Parasitol Res*. 2011 Dec; 109(6):1609-17. doi: 10.1007/s00436-011-2432-2. Epub 2011 May 4.

31. Rudneva O.V., Berezhko V.K., Sasikova M.R. (2016) Immunoprophylaxis of secondary alveolar echinococcosis by a immunostimulationribotan combined with antigen protoscolex cells of *Echinococcus multilocularis*. *Ad Alta: Journal of Interdisciplinary Research*. 2016. Vol. 6. Issue 1. p. 88-91. 4p.

32. Rudneva OV, Napisanova LA, Berezhko VK (2018) Azoximeribromidum -protective action of immunostimulator drug in experimental trichinosis of mice. *Agrofor – International Journal*. 2018;3(1):99-105. DOI: <http://dx.doi.org/10.7251/AGRENG1801099R>

33. Руднева О.В., Написанова Л.А., Бережко В.К. (2018) Сравнительная оценка современных иммуностимулирующих препаратов на зараженность животных личинками *Trichinella spiralis* при экспериментальном трихинеллезе. Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Сборник трудов X Конгресса по инфекционным болезням с международным участием, г. Москва, 26-28 февраля 2018 года. [Rudneva O.V., Napisanova L.A., Berezhko V.K. Sravnitel'naya otsenka sovremennykh immunostimuliruyushchikh preparatov na zarazhennost' zhivotnykh lichinkami *Trichinella spiralis* pri eksperimental'nom trikhinelleze. Infektsionnye bolezni v sovremennom mire: evolyutsiya, tekushchie i budushchie ugrozy. (Conference proceedings) Sbornik trudov X Kongressa po infektsionnym boleznyam s mezhdunarodnym uchastiem. 2018 Febr. 26-28; Moscow. (In Russ.)]

34. Жданова О.Б., Ашихмин С.П., Клюкина Е.С., Парамонова А.Н., Мутушвили Л.Р. Новые методологические решения в патоморфологии гельминтозов // Российский паразитологический журнал. 2010. № 4. С. 74-82. [Zhdanova O.B., Ashihmin S.P., Kljukina E.S., Paramonova A.N., Mutoshvili L.R. New methodological decisions in pathomorphology of helminthozoonosis. *Russian Journal of parasitology*. 2010;4:74-82. (In Russ.)]

35. Мартусевич А.К., Жданова О.Б. Информативность исследования свободного кристаллообразования при зоонозах на модели лабораторных животных // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. 2006. № 1 (22). С. 30-39. [Martusevich A.K., Zhdanova O.B. Informatively of the research of free crystallogenesis at the zoonosis on the model of laboratory animals. *News of higher educational institutions. Volga region*. 2006;1 (22):30-39. (In Russ.)]

НАУКОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹Минаев С.В., ¹Щетинин Е.В., ¹Григорова А.Н., ¹Владимирова О.В., ²Тимофеев С.И., ¹Папикова К.А.,
¹Гевандова М.Г., ³Скобелев В.А., ³Махнева В.А.

¹ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, Ставрополь, Россия (355040, г. Ставрополь, ул. Мира, 310) e-mail: alina.mashchenko@mail.ru

²ГБУЗ Магаданская областная детская больница, Магадан, Россия (685000, Магаданская область, г. Магадан, ул. Нагаевская, 40), e-mail: timofeev_si@mail.ru

³ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: mprazin@yandex.ru

В настоящее время активно развивается наукометрическая оценка деятельности научно-педагогических кадров медицинских организаций. Данная оценка складывается из ряда индексов, коэффициентов и усредненных цифр количества публикаций.

Цель исследования – представить наиболее современные представления наукометрических показателей в медицинской сфере. Приведены характеристики наиболее значимых показателей, таких как индекс Хирша, индекс цитирования, цифрового идентификатора объекта (DOI), импакт-фактора. Описано нововведение в медицинской сфере – двухмерный штрих-код QR код, сферы и способы поднятия рейтинга читаемости постов в Twitter, Facebook, Instagram. Перечислены особенности основных российских и зарубежных поисковых систем с учетом целесообразности использования для молодых ученых. Также представлен пример анализирования библиометрического показателя востребованности научных работ с учетом ключевых слов, с последующим составлением в виде инфографики, при помощи программного инструмента VOSviewer. Где также указывается ареал публикационной активности. Тем самым двигаясь в ногу со временем все более значимыми становятся новые информационные платформы и показатели, на которых должны основываться современные подходы в публикациях и продуктивными получения научных результатов.

Ключевые слова: наукометрия, библиометрика, индекс цитирования, импакт-фактор, индекс Хирша.

RESEARCH CHOPS IN MODERN MEDICAL PRACTICE (LITERATURE REVIEW)

¹Minaev S.V., ¹Shchetinin E.V., ¹Grigorova A.N., ¹Vladimirova O.V., ²Timofeev S.I., ¹Papikova K.A., ¹Gevandova M.G., ³Skobelev V.A., ³Makhneva V.A.

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia (355040, Stavropol, Mira St., 310), e-mail: alina.mashchenko@mail.ru

²Magadan Regional Children's Hospital, Magadan, Russia (685000, Magadan Region, Magadan, Nagaevskaya St. 40), e-mail: timofeev_si@mail.ru

³Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: mprazin@yandex.ru

Currently, scientometric assessment methods are actively used to evaluate the work of academic personnel in medical schools. The purpose of this article is to present more advanced understanding of research chops in medical schools. The characteristics of the most significant indices, such as Hirsch index, citation index, digital object identifier (DOI), impact factor, are described. The article also shows an innovation in the sphere of medicine – a two-dimensional barcode QR code, spheres and ways of raising the reading level of posts in Twitter, Facebook, Instagram. The peculiarities of the main Russian and foreign search systems are described, taking into account the appropriateness of their use for young scientists. The article gives an example of assessment of the importance and relevance of research articles using keywords, with its presentation in the form of infographics using the VOSviewer software tool. The area of publication activity is also indicated there. Thus, nowadays new information framework and indicators to assess the scientific work are becoming increasingly important.

Keywords: scientometrics, bibliometrics, citation index, impact factor, Hirsch index.

Введение

В настоящее время активно развивается наукометрическая оценка деятельности научно-педагогических кадров медицинских организаций. Данная оценка складывается из ряда индексов, коэффициентов и усредненных цифр количества публикаций. При этом не любое научное представление или статья позволит войти в «золотой» список научного по-

тенциала организации. При решении данной задачи каждая организация или ученый смогут иметь четкое представление о показателях своей деятельности в соответствии со своими требованиями и целями. Но как вообще происходит оценка работы научного коллектива или ученого? В настоящее наиболее распространенный подход оценки деятельности ученого основывается на анализе массивов опубликованных

им работ и их цитирований [1–3]. Чрезвычайно важным является привлечение в научный потенциал молодых ученых. Кто же относится к молодым ученым? Существует законодательное закрепление понятия «молодой ученый», согласно которому: «Молодой ученый-работник образовательной или научной организации, имеющий ученую степень кандидата наук в возрасте до 35 лет или ученую степень доктора наук в возрасте до 40 лет либо являющийся аспирантом, исследователем или преподавателем образовательной организации высшего образования без ученой степени в возрасте до 30 лет» [4, 5]. В настоящее время существует огромное количество препятствий на пути становления научной карьеры, особенно в медицинской сфере. Согласно пунктам Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2014–2020 годы (постановление Минобрнауки РФ от 21 мая 2013 года № 424), в программе на 2014–2020 годы акцент выставлен на повышение результативности научной деятельности путем дополнительного финансирования из бюджета с акцентом на молодых ученых [5, 6]. Отличием данной программы от предыдущей на 2009–2013 годы является применение различных инструментов реализации проектов, в том числе заключение как государственных контрактов, различных грантов с значительной финансовой подушкой, получение субсидий на выполнение исследовательских проектов. Согласно данным по исполнению прошлой программы за период с 2009 по 2013 г., удалось закрепить в сфере науки, образования и высоких технологий около 17 тыс. студентов, аспирантов, докторантов и молодых исследователей, опубликовано около 66 300 статей, оформлено и получено 1100 патентов и заявок на получение патентов [7].

Результаты исследования

В 2005 году физик Хорхе Хирш из Калифорнийского университета предложил расчет для оценки научной деятельности исследователя, один из главных наукометрических показателей, который в настоящее время именуется как «h-индекс» или «индекс Хирша» [8, 9]. Индекс Хирша позволяет дать комплексную оценку одновременно числу публикаций ученого и их цитируемости. Например, h-индекс равный 15, означает, что ученым было опубликовано не менее 15 работ, каждая из которых была процитирована 10 и более раз. В научном мире принято считать, что состоявшийся ученый обладает h-индексом более 10. У нобелевских лауреатов h-индекс составляет порядка 60 и выше. При этом даже у самых выдающихся ученых в области медицины h-индекс не превышает 30 [10–13].

На сегодняшний день одним из наиболее востребованных показателей является индекс цитирования (ИЦ). ИЦ в научном мире служит показателем «значимости» трудов какого-либо ученого и представляет собой число ссылок на публикации ученого в реферируемых научных периодических изданиях. Наличие в лечебных и научно-образовательных организациях ученых, обладающих высоким индексом, говорит о высокой эффективности и результативности деятельности организации в целом [14]. Однако является ли ИЦ объективной оценкой? Следует отметить, что при анализе передовых публикаций наблюдается меньшее количество цитирования первичной работы, нежели чем вторичных публикаций, ссылаю-

щиеся на неё [15]. Мы считаем, что в настоящее время цитирование также зависит от активности автора в социальных сетях, общительности автора. Так, при выставлении поста в Twitter, Facebook, Instagram с ссылкой на вашу научную работу цитирование возрастет, тем более при наличии поста в соответствующем сообществе. В свое время М.Я. Мудров писал: «Средний врач не нужен. Уж лучше никакого врача, чем плохой». Для современного врача-ученого необходима широкая аудитория охвата, которая обеспечит высокий индекс цитирования. Шагая в ногу со временем, происходит модернизация системы поиска и представления научной работы с помощью цифрового идентификатора объекта (Digital Object Identifier или DOI). Фактически DOI является ссылкой (URL) на постоянное местонахождение объекта или информации о нем (метаданные) в Интернет. Организация, присвоившая объекту DOI, обязана обеспечить постоянную работоспособность ссылки на объект и/или данные о нем. Это означает, что объект, которому присвоен DOI, может быть найден, даже в случае изменения его местонахождения. Тем самым ваши коллеги быстро смогут найти вашу работу. Но если вы представляете научный доклад или постер? В данном случае, чтобы слушатели или зрители не вводили вручную индикатор наших трудов, тогда на помощь приходит QR-код. QR (Quick Response – Быстрый Отклик) – это двухмерный штрих-код (баркод), предоставляющий информацию для быстрого распознавания с помощью камеры мобильного телефона. При помощи QR-кода можно закодировать любую информацию, например, ссылку на текст вашей статьи, размещенной в интернете. Использование таких современных систем позволяет выстраивать сети научных взаимосвязей ученых и оценивать эффективность научной деятельность.

Для повышения ИЦ необходимо проанализировать значимость журнала в научной сфере. В настоящее время для выбора журнала для публикации учитывают импакт-фактор (ИФ) [16, 17]. Впервые ИФ был представлен Гарфилдом на странице журнале Science в 1955 году. ИФ позволяет определить средний показатель частоты цитируемости журнальных статей. Преимущество этого показателя в том, что он позволяет учитывать качество научной работы, а не только количество публикаций [18, 19]. Кроме того, ИФ помогает проводить анализ потенциала научного коллектива. ИФ научного журнала является наиболее значимым параметром научного журнала, который выражается в виде числового показателя и отражает значимость конкретного издания. Традиционно учитывается ИФ, за который принимается число ссылок за данный год на материалы, размещенные в журнале на протяжении прошедших двух или пяти лет, разделенное на итоговое число размещенных за данное время статей. В итоге определенный ИФ ежегодно отражается в отчетном материале, сформированном Journal Citation Reports, который размещен на площадке аналитической компании Clarivate Analytics [20].

Конечно же, для увеличения доли вероятности услышанности и увиденности научной публикации применяют как «ключевые слова», отмечают в твитах и постах наиболее популярных ученых. Например, если указать ключевое слово «дети», то в научной базе цитирования вы увидите более 41 тысяч публикаций, что не является информативной для по-

исковой системы. Так для более быстрого сужения простора поиска вводят ключевые слова, характеризующие данное направление исследования. На основе этого можно анализировать библиометрический показатель востребованности научной работы с необходимым ключевым словом. В представление активности поисковых запросов можно представить в виде инфографики при помощи программного инструмента VOSviewer (Centre for Science and Technology Studies, Leiden University, The Netherlands) для построения и визуализации библиометрических сетей, с помощью ресурса GunnMap (A. Gunn, New Zealand), раскрывающие плотность всю публикационную активность разных стран мира. На примере мы ввели в поисковом запросе ключевые слова: «острый аппендицит» и «appendicitis», нами было определено 408 (13,08%) публикаций за период с 2009 по 2019 гг., из общего количества (3136) публикаций, имеющих в PubMed. Основным языком является английский. По географии публикаций: в лидерах оказалась страны ЕС (57%), второй страной – США (17%), на третьем месте – страны Персидского залива (15%). На публикации из России приходится 11%. Тройка журналов, в которых представлены публикации по острому аппендициту, выглядит следующим образом: *Annales De Chirurgie, Hepato-Gastroenterology* и «Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова» (63, 43 и 41 статья соответственно). Большинство работ находится в открытом доступе. Другим примером послужат ключевые слова: («hydatid cyst», «echinococcosis liver», «surgery of hydatid cyst»), было обнаружено более 1,5 тысячи источников, разделенных по категориям «Оригинальные исследования», «Отчеты о клинических случаях заболевания», «Обзоры». При этом составляется инфографика, показывающая территориально-популярные запросы [21, 22]. Данная поисковая система анализа научных исследований по территориям показала, что статьи по эхинококкозу печени преимущественно были из Северной Африки, Турции, Индии, Франции, Испании, России, Австралии, Италии. Публикационным лидером среди журналов по исследуемой тематике можно отнести «Американский Журнал Тропической Медицины» («American Journal of Tropical Medicine»), который имел наибольшее количество статей – 71 (4,3%) с их совокупным числом цитирований – 16215. Среди журналов, публикующих результаты исследований в хирургической паразитарной гепатологии, несопоставимо являлся «Мировой Журнал Хирургии» («World Journal of Surgery») с количеством публикаций по данному разделу – 118 (7,2%) и совокупным количеством цитирований – 23118. Поскольку социальные сети стали еще одним важным инструментом для обмена данными научных исследований, то данный комплексный подход стал мощным и эффективным инструментом для формирования мировоззрения молодого ученого, а также инструментом для обучения и повышения знаний для различных специалистов.

В анализе потребности российских ученых в доступных информационно-поисковых помогает Российский индекс научного цитирования (РИНЦ). РИНЦ – это национальная информационно-аналитическая система, аккумулирующая более 2 миллионов публикаций российских авторов, а также информацию о цитировании этих публикаций из более 2000 российских журналов [23]. Она предназначена не только для оперативного обеспечения научных

исследований актуальной справочно-библиографической информацией, но является также и мощным инструментом, позволяющим осуществлять оценку результативности и эффективности деятельности научно-исследовательских организаций, ученых, уровень научных журналов и т.д. Несомненно, необходимо остановить свой взор на «КиберЛенинка», одна из перспективных молодых научных поисковых российских платформ, основанная на концепции открытого доступа. Основанная с 2012 года с 20 000 научных статей из 40 научных журналов постепенно «КиберЛенинка» набирает обороты, и уже за 2019 год платформу посетили 52 млн человек, которые просмотрели 245 млн научных статей из 2150 научных изданий [24–26].

Из зарубежных научно-аналитических систем (библиографических баз) цитирования популярны: Web of Science, Scopus, Web of Knowledge, Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agri, GeoRef. Самыми авторитетными из существующих международных систем цитирования, чьи индексы признаются во всем мире, являются «Web of Science» и сравнительно молодая система «Scopus». Журналы, входящие в эти системы, официально признаются Высшей аттестационной комиссией (ВАК) [27, 28]. Несмотря на то, что импакт-фактор широко используется в качестве наукометрического показателя для оценки журналов, у него есть три важные особенности: формальное число цитирований не всегда связано с качеством научных работ. Не корректно сравнивать показатели журналов из разных областей науки, поскольку у них традиционно может быть различная частота публикации результатов [29]. Для оценки лучше использовать импакт-фактор за 5-летний период, поскольку цитирования начинаются не сразу после опубликования, а как правило, с задержкой в несколько лет, а в журналах с длительным процессом публикации статьи авторы могут ссылаться уже на работы, не попадающие в 2-летний интервал. Вместе с тем молодые ученые встречаются со сложностью в публикации статей в англоязычных журналах. Данный фактор связан как с объективными, так и субъективными причинами, вспоминающим: ненаучный английский язык, форма и содержание представления статьи и др. При этом молодой ученый имеет право на финансовое поощрение со стороны своей научной организации [30–33].

Заключение

Таким образом, двигаясь в ногу со временем, все более значимыми становятся новые информационные платформы и показатели, на которых должны основываться современные подходы в публикациях и продуктивность получения научных результатов. Вместе с тем отсутствие единых стандартов в публикационной деятельности и трудности с публикациями в зарубежных изданиях снижают показатели практической и научной деятельности РФ, особенно среди молодых ученых.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Литература / References

1. Варшавский А.Е. Об адекватной оценке результативности научной деятельности // Вестник Российской академии наук. 2011. № 7. С. 587–593. [Varshavskiy A.E., Ivanov V.V., Markusova V.A. On adequate assessment of productivity of scientific activity. *Vestnik Rossiiskoi akademii nauk*. 2011; 7:587–593. (In Russ.)] Доступно по: <http://naukarus.com/ob-adekvatnoy-otsenke-rezultativnosti-nauchnoy-deyatelnosti>. Ссылка активна на 13.01.2020.
2. Заявление трех академий наук – Французской академии наук, Германской академии естественных наук «Леопольдина» и Лондонского Королевского общества – о рекомендуемых методах оценки исследователей и исследовательских программ // Вестник Российской академии наук. 2018. Т. 88. № 11. С. 979–991. [Statement by three national academies (Académie des Sciences, Leopoldina and Royal Society) on good practice in the evaluation of researchers and research programmes. *Vestnik Rossiiskoi akademii nauk*. 2018;88(11):979–991. (In Russ.)] Доступно по: http://www.ras.ru/news/show_news.aspx?id=5795alad-0d27-455d-ad49-cefedecddd69#content. Ссылка активна на 13.06.2020.
3. Иванчик А.И. Особенности оценки исследователей и исследовательских программ в гуманитарных вузах // Вестник Российской академии наук. 2018. Т. 88 № 11. С. 985–991. [Ivanchik A.I. Characteristic features of assessment of researchers and research programs in higher education institutions that specialize in humanities. *Vestnik Rossiiskoi akademii nauk*. 2018;88(11):985–991. (In Russ.)] DOI: <https://doi.org/10.31857/S086958730002331-2>
4. Холодов А.С. Об индексах цитирования научных работ // Вестник Российской академии наук. 2015. Т. 85. № 4. С. 310–320. [Kholodov A.S. On scientific work citation indices. *Vestnik Rossiiskoi akademii nauk*. 2015; 85(4):310–320. (In Russ.)] DOI: <https://doi.org/10.7868/S0869587315010053>
5. Разин М.П. Недостатки индекса Хирша в медицинской науке и возможные пути их преодоления // Детская хирургия. 2013. № 3. С. 58–59. [Razin M.P. Disadvantages of the Hirsch index in medical science and possible ways to overcome them. *Detskaya khirurgiya*. 2013;3: 58–59. (In Russ.)]
6. Marcia J.B., Mary N.M. Encyclopedia of Library and Information Sciences. Taylor & Francis Group. 2010: 946 doi:10.1081/E-ELIS3-120044418
7. Молини А., Боденхаузен Д. Библиометрия как оружие массового цитирования // Вестник Российской академии наук. 2017. Т. 87. № 1. С. 70–77. [Molinie A., Bodenhausen G. Bibliometrics as a weapon of mass citation. *Vestnik Rossiiskoi akademii nauk*. 2017;87(1):70–77. (In Russ.)] DOI: <https://doi.org/10.7868/S08695873170100668>
8. Герасименко П.В. Модификации индекса Хирша для дифференцированной оценки результатов творческой деятельности ученых // Управление наукой и наукометрия. 2020. Т. 15. № 1. С. 55–71. [Gerasimenko P.V. Modifications of the Hirsch index for differentiated evaluation of the results of creative activity of scientists. *Upravlenie naukoj i naukometriya*. 2020;15(1):55–71. (In Russ.)] DOI: 10.33873/2686-6706.2020.15-1.55–71
9. Hirsch J.E. An index to quantify an individual's scientific research output. *Proc. Nat. Sci.* 2005; 102 (46): 16569–16572. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0507655102>
10. Финкельштейн А.В. Хирш и РАН // Вестник Российской академии наук. 2015. Т. 85. № 2. С. 177. [Finkelshtein A.V. Hirsch and the RAS. *Vestnik Rossiiskoi akademii nauk*. 2015; 85(2):177. (In Russ.)] DOI: <https://doi.org/10.7868/S0869587315020048>
11. Hirsch J. E. An index to quantify an individual's scientific research output that takes into account the effect of multiple coauthorship. *Scientometrics*. 2010; 85 (3): 741–754. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11192-010-0193-9>
12. Разин М.П., Кильдиярова Р.Р. Индекс Хирша в оценке эффективности деятельности научных работников // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2019. Т. 2. С. 23–26. [Razin M.P., Kil'diyarova R.R. Hirsch Index in evaluating the effectiveness of scientific workers. *Zdorov'e, demografiya, ekologiya finno-ugorskikh narodov*. 2019; 2: 23–26. (In Russ.)]
13. Герасименко П.В. Модификация h-индекса Хирша // Вестник Приднестровского государственного университета. Серия «Физико-математические и технические науки». 2019. Т. 3. № 63. С. 52–54. [Gerasimenko P.V. Modifications of Hirsch h-index. *Bulletin of Trans-Dniester State University. Series: Physical, Mathematical and Technical Sciences*. 2019; 3 (63): 52–54. (In Russ.)] Доступно по: http://spsu.ru/images/files/science/vestnik/Vestnik_PGU_3-2019_compressed.pdf Ссылка активна на 13.06.2020.
14. Михайлов О.В. Новая версия индекса Хирша – j-индекс // Вестник Российской академии наук. 2014. Т. 84. № 6. С. 532. [Mikhailov O.V. A new version of the h-index – the j-index. *Vestnik Rossiiskoi akademii nauk*. 2014; 84(6):532. (In Russ.)] DOI: <https://doi.org/10.7868/S0869587314060085>
15. Михайлов О.В. Нужна модификация самого популярного индекса цитируемости // Вестник Российской академии наук. 2013. Т. 83. № 10. С. 943–944. [Mikhaylov O.V. A modification of the most popular citation index is required. *Vestnik Rossiiskoi akademii nauk*. 2013;83(10):943–944. (In Russ.)] DOI: <https://doi.org/10.7868/S0869587313090107>
16. Гринев А.В. Научные публикации и наукометрические показатели как объект нечистоплотно-го бизнеса // Вестник Российской академии наук. 2018. Т. 88. № 10. С. 908–917. [Grinev A.V. Scientific publications and scientometric indicators as an object of back-alley business. *Vestnik Rossiiskoi akademii nauk*. 2018; 88(10):908–917. (In Russ.)] DOI: <https://doi.org/10.31857/S086958730002147-9>
17. Паршин А.Н. Наука или библиометрия: кто кого? // Вестник Российской академии наук. 2018. Т. 88. № 11. С. 982–991. [Parshin A.V. Science or bibliometry: who will come out on top? *Vestnik Rossiiskoi akademii nauk*. 2018;88(11):982–991. (In Russ.)] DOI: <https://doi.org/10.31857/S086958730002330-1>
18. Гусев А.Б. Мониторинг и оценка результатов научно-технической деятельности: зарубежный опыт и российская практика // Наука. Инновации. Образование. 2018. Т. 1. № 27. С. 65–91. [Gusev A.B., Doronina E.G., Vershinin I.V., Malahov V.A. Monitoring and assessment of scientific performance: foreign experience and Russian practice. *Science. Innovations. Education*. 2018; 1:65–91. Доступно по: <http://sie-journal.ru/monitoring-i-ocenka-rezultatov-nauchno-tehnicheskoy-deyatelnosti-zarubezhnyj-opyit-i-rossijskaya-praktika> (In Russ.)] Ссылка активна на 13.06.2020).

19. Максимова Н.Н., Максимов А.Л. Некоторые аспекты применения наукометрических показателей в оценке эффективности научной деятельности // Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук. 2009. № 5. С. 149–156. [Maksimova N.N., Maksimov A.L. Some aspects of applying scientometric indicators in evaluating the effectiveness of scientific activities. *Vestnik Dal'nevostochnogo otdeleniya Rossiiskoi akademii nauk*. 2009; 5: 149–156. (In Russ.)]
20. Минаев С.В., Григорова А.Н., Герасименко И.Н., Анисимов И.Н., Тимофеев С.И., Аксельров М.А., Самурганов Н.О. Библиометрический анализ в детской хирургии // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020. Т. 99. №4. С. 279–283. [Minaev S.V., Grigorova A.N., Gerasimenko I.N., Anisimov I.N., Timofeev S.I., Aksel'rov M.A., Samurganov N.O. Bibliometric analysis in pediatric surgery. *Pediatria. Journal named after G.N.Speransky*. 2020; 99(4): 279–283. (In Russ.)]
21. Minaev S.V., Razin M.P., Axelrov M.A., Aydemirov A.N., Shamsiev A.M., Poluxov R.Sh.O., Tarakanov V.A., Shamsiev Ja.A., Vafin A.Z., Mashchenko A.N., Tadibe A.V., Gerasimenko I.N., Barova N.K. Hydatid Cyst Morbidity In Endemic Regions Of The Community Of Independent States: A Multicenter Study // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018. Т.13. № 3. С. 453–458. [Minaev S.V., Razin M.P., Axelrov M.A., Aydemirov A.N., Shamsiev A.M., Poluxov R.Sh.O., Tarakanov V.A., Shamsiev Ja.A., Vafin A.Z., Mashchenko A.N., Tadibe A.V., Gerasimenko I.N., Barova N.K. Hydatid Cyst Morbidity In Endemic Regions Of The Community Of Independent States: A Multicenter Study. *Medical News of North Caucasus*. 2018; 13 (3): 453–458.] DOI: <https://10.14300/mnnc.2018.13076>
22. Разин М.П. К вопросам наукометрии ... и не только // Вятский медицинский вестник. 2013. № 2. С. 44–47. [Razin M.P. On questions of scientometry ... and not only. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2013; 2: 44–47. (In Russ.)]
23. Egghe L. Theory and practice of the g-index. *Scientometrics*. 2006; 69 (1): 131–152. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11192-006-0144-7>
24. Назаренко М.А., Топилин Д.Н., Калугина А.Е. Квалиметрические методы оценки качества объектов в современных научных исследованиях // Успехи современного естествознания. 2013. № 7. С. 117–121. [Nazarenko M.A., Topilin D.N., Kalugina A.E. Qualimetric methods for assessing the quality of objects in modern scientific research. *Uspekhi sovremenogo estestvoznaniya*. 2013;7:117–121. (In Russ.)]
25. Egghe L. Mathematical theory of the h- and g-index in case of fractional counting of authorship. *Journal of the American Society for Information Science and Technology*. 2008; 59 (10): 1608–1616. DOI: <https://doi.org/10.1002/asi.20845>
26. Egghe L., Rousseau R. An h-index weighted by citation impact // Information Processing and Management. 2008;44(2):770–780. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ipm.2007.05.003>
27. Хрусталева М.Б., Максимова А.А., Тишков А.В., Турбина Н.Ю. Применение наукометрических показателей для сравнительной характеристики медицинских вузов России // Университетское управление: практика и анализ. 2018. Т. 22. № 3(115). С. 19–31. [Khrustaleva M.B., Maksimova A.A., Tishkov A.V., Turbina N.Yu. Application of scientometric indicators for comparative characteristics of medical universities in Russia. *Universitetskoe upravlenie: praktika i analiz*. 2018; 22 (3(115)): 19–31. (In Russ.)]
28. Никонов Э.Г., Назаренко М.А. Модель кафедры в системе менеджмента качества // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013. № 1. С. 146. [Nikonov E.G., Nazarenko M.A. Model' kafedry v sisteme menedzhmenta kachestva. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2013; 1: 146. (In Russ.)]
29. Иткис М.Г., Назаренко М.А. Результаты мониторинга деятельности вузов и эффективность базовых филиалов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013. №1. С. 146–147. [Itkis M.G., Nazarenko M.A. Results of monitoring the activities of universities and the effectiveness of basic branches. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2013;1: 146–147. (In Russ.)]
30. Назаренко М.А., Петров В.А., Сидорин В.В. Управление организационной культурой и этический кодекс вуза // Успехи современного естествознания. 2013. № 4. С. 125–128. [Nazarenko M.A., Petrov V.A., Sidorin V.V. Management of organizational culture and the ethical code of the University. *Advances in current natural sciences*. 2013;4: 125–128. (In Russ.)]
31. Назаренко М.А. Индекс Хирша как ключевое слово в современных научных исследованиях // Современные наукоёмкие технологии. 2013. № 4. С. 16–18. [Nazarenko M.A. The Hirsch Index as a key word in modern scientific research. *Modern high technologies*. 2013; 4: 16–18. (In Russ.)]
32. Михайлов О.В., Михайлова Т.И. Соображения по поводу целесообразности использования G-индекса при оценке научной деятельности в Национальном исследовательском университете // Вестник Казанского технологического университета. 2012. Т. 17. № 17. С. 242–243. [Mikhailov O.V., Mikhailova T.I. Considerations on the expediency of using the G-index in evaluating scientific activities at the National Research University. *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta*. 2012; 17(17): 242–243. (In Russ.)]
33. CyberLeninka as a part of Russian Open Science infrastructure. The CERN Workshop on Innovations in Scholarly Communication (OAI9). 2015. Доступно по: <https://open-science.ru/2015/06/cyberleninka-as-a-part-of-russian-open-science-infrastructure.html>. Ссылка активна на 19.06.2020.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 616.314.17-008

DOI 10.24411/2220-7880-2020-10139

СЛУЧАЙ ОШИБОЧНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛИ ОКОЛОУШНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Иорданишвили А.К., ¹Гусейнов Р.З., ^{2,3}Баринов Е.Х., ⁴Мальцев А.Е.

¹ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 37А), e-mail: ev.barinov@mail.ru,

²Московский государственный медико-стоматологический институт им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия (127473, Москва, Делегатская ул., 20/1)

³Российский университет дружбы народов, Москва, Россия (117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6)

⁴ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112)

Профессиональные ошибки и дефекты оказания стоматологической помощи являются актуальной проблемой и в последние годы приобретают все большее значение. Раннее выявление и своевременное лечение новообразований околоушной железы крайне важно, что позволяет при хирургическом лечении доброкачественного новообразования обеспечить максимально раннее удаление опухоли. Приводится наблюдение ошибочной диагностики опухоли околоушной железы, за которую у пациентки была принята стационарная форма одонтогенной подкожной гранулемы лица. Представлены допущенные врачами различных специальностей ошибки обследования на догоспитальном этапе. Ошибка врача-стоматолога заключалась в невыполнении стандарта обследования, отсутствии внимательного осмотра зубов и полости рта, при котором следовало отметить наличие больших пломб, свидетельствующих о ранее леченном осложненном кариесе зубов, отсутствии проведения бимануальной пальпации, обязательного выполнения рентгенологического обследования зубов обеих челюстей для выявления хронических очагов одонтогенной инфекции и установлении ошибочной локализации патологического процесса в толще железы вместо подкожной клетчатки. Проведен анализ причин невыполнения стандарта обследования, которые привели к ошибке диагностики заболевания. Отмечены основные клинические признаки одонтогенной подкожной гранулемы лица, которая в клинической практике диагностируется не часто. В то же время отмечено, что с этим заболеванием могут встречаться не только врачи-стоматологи, челюстно-лицевые хирурги и рентгенологи, но и общие хирурги, дерматовенерологи, оториноларингологи и офтальмохирурги.

Ключевые слова: одонтогенная подкожная гранулема лица, околокорневая киста зуба, стандарт медицинской помощи, причина невыполнения стандарта обследования, дефекты обследования, опухоль слюнной железы.

A CASE OF EVALUATION ERROR FOR SWOLLEN PAROTID GLAND

¹Jordanishvili A.K., ¹Huseynov R.Z., ^{2,3}Barinov E.Kh., ⁴Maltsev A.E.

¹Military medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia (194044, Saint-Petersburg, Ac. Lebedev St., 37A), e-mail: ev.barinov@mail.ru,

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia (127473, Moscow, Delegatskaya St., 20/1) RUDN University, Moscow, Russia (117198, Moscow, Miklouho-Maclay St., 6)

⁴Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112)

Occupational errors and defects in dental care are a pressing problem and have become increasingly dramatic in recent years. Early detection and timely treatment of neoplasms of the parotid gland are extremely important, which allows surgical treatment for benign neoplasms to ensure the earliest possible removal of the tumor. Clinical observation of an erroneous diagnosis of the parotid gland tumor is given, for which the patient took the stationary form of an odontogenic subcutaneous granuloma of the face. Examination errors made by various specialists at the prehospital stage are presented. The mistake of the dentist was the failure to comply with the standard of examination, the lack of careful examination of the teeth and oral cavity. It should have detected the presence of large fillings indicating previously treated complicated dental caries, the absence of bimanual palpation, the mandatory X-ray examination of the teeth on both jaws to reveal chronic foci of odontogenic infection and the detection of erroneous localization of the pathological process in the thickness of the gland, instead of subcutaneous fiber. The analysis of the causes of the failure to complete the standard examination showed why it led to an error in the diagnosis of the disease. The main clinical signs of odontogenic subcutaneous granuloma of the face, which is not often diagnosed in clinical practice, are noted. At the same time, it has been determined that this disease can be diagnosed not only by dentists, maxillofacial surgeons and radiologists, but also by general surgeons, dermatovenerologists, otorhinolaryngologists and ophthalmic surgeons.

Keywords: odontogenic subcutaneous granuloma of the face, near-root tooth cyst, standard of medical care, reasons of misunderstanding the standard of examination, examination defects, tumor of the salivary gland.

Специфика противоправной деятельности в сфере охраны здоровья такова, что производство как по уголовным, так и по гражданским делам невозможно представить без использования специальных знаний из области медицины. Судебно-медицинские экспертизы, как правило, назначаются в связи с умалением прав в личной сфере и (или) для установления состояния здоровья. Соответственно, пациенты, недовольные качеством оказания медицинских услуг, все чаще обращаются в суд за защитой своих прав. Правоприменительная практика по делам, связанным с ненадлежащим оказанием медицинской помощи, расширяется. Профессиональные ошибки и дефекты оказания стоматологической помощи являются актуальной проблемой и в последние годы приобретают все большее значение. Расширение объема платных услуг, оказываемых государственными стоматологическими поликлиниками, и рост частных стоматологических учреждений привели не только к повышению качества стоматологических услуг, но и к увеличению числа врачебных ошибок и количества исков на врачей-стоматологов. В последние годы увеличилось число судебно-медицинских экспертиз, связанных с ненадлежащим оказанием медицинской помощи в стоматологии.

В клинической практике челюстно-лицевых хирургов и стоматологов сравнительно часто (около 1–2% общего количества новообразований) встречаются опухоли слюнных желез, среди которых чаще поражаются околоушные железы [1–3]. Раннее выявление и своевременное лечение новообразований околоушной железы крайне важно, что позволяет при хирургическом лечении доброкачественного новообразования обеспечить максимально раннее удаление опухоли, что обеспечивает выздоровление пациента, а при злокачественных новообразованиях – выполнить удаление новообразования с частичной или тотальной паротидэктомией с сохранением ветвей лицевого нерва, для чего широко применяется современная увеличительная техника [4, 5]. Это также позволяет уменьшить неблагоприятные последствия хирургического лечения злокачественных новообразований околоушной железы и по показаниям дополнить лечение лучевой или химиотерапией (комбинированное лечение). Важным этапом предоперационной подготовки является диагностика патологии слюнной железы, а также обязательное выполнение биопсии для последующего гистологического исследования и определения места стационарного лечения пациента, так как при злокачественных новообразованиях слюнных желез такое лечение может осуществляться в отделениях специализированных или многопрофильных учреждений здравоохранения, имеющих лицензию по онкологии [6, 7]. Вместе с этим крайне важна не только дифференциальная диагностика злокачественных и доброкачественных новообразований слюнных желез на догоспитальном этапе, но и их дифференциальная диагностика от других патологических процессов (лимфаденит, одонтогенные заболевания, сиалоаденит, паротит Герценберга), которые могут имитировать новообразование слюнной железы [8] и способствовать врачебной ошибке.

Приводим экспертное наблюдение ошибочной диагностики опухоли околоушной железы, за которую у пациентки была принята стационарная форма одонтогенной подкожной гранулемы лица.

Пациентка М., 43 лет обратилась к врачу-стоматологу-хирургу муниципальной стоматологической поликлиники в связи с длительно существующим у нее образованием в области нижнего отдела левой околоушно-жевательной области. Пациентка заметила образование более 2 лет тому назад и к врачу не обращалась, так как оно пациентку не беспокоило. За два года образование значительно увеличилось в размере, стало резко бросаться в глаза окружающим (рис. 1а) и в связи с этими эстетическими соображениями пациентка обратилась для удаления образования к врачу-стоматологу.



а) б)

Рис. 1. Одонтогенная подкожная гранулема лица: а) внешний вид при локализации в нижнем отделе околоушно-жевательной области лица; б) фрагмент рентгенограммы нижней челюсти слева: причина развития одонтогенной подкожной гранулемы лица – хронический периапикальный очаг одонтогенной инфекции – околокорневая (радикулярная) киста 3.6 зуба.

При первичном осмотре врач-стоматолог-хирург детально описал клиническую картину имеющегося у пациентки образования, локализующегося в нижнем отделе левой околоушно-жевательной области. Им был описан анамнез заболевания и отмечено, что новообразование в течение 2 лет медленно увеличивалось в размерах и достигло 35 мм в диаметре. В амбулаторной карте было сказано, что у пациентки выявлялась асимметрия лица за счет припухлости в нижнем отделе левой околоушно-жевательной области. Кожа над опухолью не изменена в цвете, подвижна. Функция мимических мышц не нарушена. При пальпации определялось плотное округлое (без бугристости) образование с четкими контурами, которое смещалось по отношению к подлежащим тканям. Флюктуации не выявлено. Секреторная функция околоушной железы на стороне поражения не нарушена, изменения регионарного лимфатического аппарата отсутствовали. Пациентке был выставлен диагноз: «Доброкачественное новообразование левой околоушной слюнной железы (смешанная опухоль)». Она была направлена для проведения сонографии, которая выполнена в частной клинике и подтвердила клинический диагноз: «Доброкачественная опухоль левой околоушной слюнной железы (диаметр 36 мм)».

При повторном осмотре врачом-стоматологом-хирургом, после подтверждения диагноза при ультразвуковом исследовании пациентка была направлена в отделение челюстно-лицевой хирургии и стоматологии многопрофильного стационара для биопсии образования и его последующего удаления.

После госпитализации в дневной стационар для выполнения биопсии образования челюстно-лицевой хирург отделения во время первичного осмотра пациентки усомнился в диагнозе опухоли левой околоушной железы, так как во время бимануальной пальпации отметил локализацию патологического очага в поверхностном отделе околоушно-жевательной области, а точнее в подкожной клетчатке, а в области образования – наличие плотного тяжа, соединяющего «образование слюнной железы» и альвеолярную часть нижней челюсти на уровне 3.6 зуба. Заподозрив наличие у пациента не опухоли околоушной железы, а одонтогенной подкожной гранулемы лица направил пациентку на рентгенологическое обследование челюстей и повторную сонографию.

При рентгенологическом обследовании челюстей был выявлен хронический очаг одонтогенной инфекции на нижней челюсти, а именно – радикулярная киста 3.6 зуба (рис. 1б), образовавшаяся из-за отсутствия obturации каналов корней зубов при ранее проводившемся лечении осложненного кариеса (пульпит или периодонтит). Сонография показала отсутствие патологического процесса под капсулой левой околоушной железы, а определила наличие мягкотканного образования, расположенного над капсулой левой околоушной железы, предположительно состоящей из грануляционной ткани.

На основании проведенного клиничко-рентгенологического обследования в условиях стационара пациентке был выставлен основной диагноз: «Стационарная форма одонтогенной подкожной гранулемы нижнего отдела левой околоушно-жевательной области», а также сопутствующий диагноз: «Радикулярная киста 3.6 зуба».

Пациентке под общим обезболиванием было выполнено хирургическое лечение, а именно: иссечение одонтогенной подкожной гранулемы лица, удаление 3.6. зуба, а также выскабливание свищевого хода, соединяющего подкожную гранулему и хронический периапикальный очаг одонтогенной инфекции в области 3.6 зуба. На 4 сутки лечения (3 сутки после операции) пациентка была выписана с улучшением в удовлетворительном состоянии на амбулаторное долечивание для снятия швов с кожи лица. В дальнейшем был подан иск в судебную инстанцию и проведена судебно-медицинская экспертиза, которая подтвердила ошибочную диагностику опухоли околоушной железы.

Данный случай ошибочной диагностики опухоли околоушной железы, за которую у пациентки была принята стационарная форма одонтогенной подкожной гранулемы лица, важен в плане совершенствования диагностики основных стоматологических заболеваний, а также для повышения эффективности внутреннего контроля качества медицинской помощи, так как в данном случае имелись ошибки на догоспитальном этапе в муниципальном учреждении здравоохранения (стоматологической поликлинике), а также в частной клинике при обследовании пациентки с помощью сонографии.

Ошибка врача-стоматолога-хирурга состояла в невыполнении стандарта обследования, а именно – отсутствии внимательного осмотра зубов и полости рта, при которой следовало заметить наличие больших пломб, свидетельствующих о ранее леченном осложненном кариесе зубов, в частности – 3.6 зуба, отсутствии проведения бимануальной пальпации,

установлении ошибочной локализации патологического процесса в толще железы вместо подкожной клетчатки, а также обязательного выполнения рентгенологического обследования зубов обеих челюстей (ортопантомография) для выявления хронических очагов (периапикальных, пародонтальных) одонтогенной инфекции. Причиной невыполнения стандарта обследования явились некомпетентные действия врача-стоматолога-хирурга, низкий уровень профессиональной подготовки, а также небрежное, невнимательное отношение к пациенту и недостатки в организации лечебно-диагностического процесса в отделении, так как пациент при направлении его на стационарное лечение не был проконсультирован ведущим отделением.

Ошибка врача-рентгенолога частной клиники обусловлена некомпетентными действиями и низким уровнем профессиональной подготовки, так как хронический воспалительный продуктивный процесс, локализующийся над капсулой околоушной железы, был принят им за доброкачественное новообразование, локализующееся под капсулой околоушной железы.

Полагаем, что ознакомление с этим случаем может быть полезным, так как встречаемость одонтогенной подкожной гранулемы лица крайне редкая. В то же время с этим заболеванием могут встречаться не только врачи-стоматологи, челюстно-лицевые хирурги и рентгенологи, но и общие хирурги, дерматовенерологи, оториноларингологи и офтальмохирурги.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Лобейко В.В. Возрастные особенности патологии слюнных желёз // Научные ведомости Белгородского государственного университета. 2014. Т. 28. № 24(195). С. 254–260. [Lobeyko V.V. Age-Related features of salivary gland Pathology. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2014;28(24-195):254–260. (In Russ.)]
2. Иорданишвили А.К., Лобейко В.В., Жмудь М.В., Удальцова Н.А., Рыжак Г.А. Частота и причины функциональных нарушений слюноотделения у людей разного возраста // Успехи геронтологии. 2012. Т. 25. № 3. С. 531–534. [Iordanishvili A.K., Lobeyko V.V., Zhmud' M.V., Udal'tsova N.A., Ryzhak G.A. Frequency and causes of functional disorders of salivation in people of different ages. *Uspekhi gerontologii*. 2012;25(3):531–534. (In Russ.)]
3. Иорданишвили А.К., Лобейко В.В. Заболевания слюнных желёз в различном возрасте и их особенности // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2014. № 3 (45). С. 85–89. [Iordanishvili A.K., Lobeyko V.V. Diseases of the salivary glands at different ages and their features. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii*. 2014;(3-45): 85–89. (In Russ.)]
4. Лобейко В.В., Иорданишвили А.К., Батманов М.И., Морозов М.А. Опухоли слюнных желёз у взрослых людей разных возрастных групп // Институт стоматологии. 2014. №1(62). С. 81–83. [Lobeyko

V.V., Jordanishvili A.K., Batmanov M.I., Morozov M.A. Salivary gland tumors in adults of different age groups. *Institut stomatologii*. 2014;1(62):81–83. (In Russ.)]

5. Иорданишвили А.К., Лобейко В.В., Подберезкина Л.А. Анализ лечебно-диагностических мероприятий при заболеваниях слюнных желез в условиях многопрофильного стационара // Кафедра. 2014. № 50. С. 52–54. [Jordanishvili A.K., Lobeyko V.V., Podberezkina L.A. Analysis of therapeutic and diagnostic measures for diseases of the salivary glands in a multidisciplinary hospital. *Kafedra*. 2014;50:52–54. (In Russ.)]

6. Лобейко В.В., Иорданишвили А.К. Характеристика диагностических и лечебных мероприятий среди взрослых людей разного возраста, страдающих заболеваниями слюнных желез // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2014. № 1. С. 81–84. [Lobeyko V.V., Jordanishvili A.K.

Characteristics of diagnostic and therapeutic measures among adults of different ages suffering from diseases of the salivary glands. *Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health»* 2014;1:81–84. (In Russ.)]

7. Иорданишвили А.К., Лобейко В.В., Поленс А.А., Жмудь М.В. Некоторые методические аспекты диагностики заболеваний слюнных желез // Пародонтология. 2012. № 2 (63). С. 71–75. [Jordanishvili A.K., Lobeyko V.V., Polens A.A., Zhmud' M.V. Some methodological aspects of diagnostics of salivary gland diseases. *Parodontologiya*. 2012;2 (63):71–75. (In Russ.)]

8. Иорданишвили А.К., Лобейко В.В. Паротит Герценберга: клиническая картина и лечение // Инфекции в хирургии. 2015. Т. 13. № 1. С. 31–33. [Jordanishvili A.K., Lobeyko V.V. Herzenberg's Parotitis: clinical picture and treatment. *Infektsii v khirurgii*. 2015;13(1):31–33. (In Russ.)]

УДК616.411-089.85.381-089.85.423-006.314

DOI 10.24411/2220-7880-2020-10140

ОРГАНСОХРАНЯЮЩАЯ ОПЕРАЦИЯ ПРИ УДАЛЕНИИ ЛИМФАНГИОМЫ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ У РЕБЕНКА ТРЕХ ЛЕТ

^{1,2}Сварич В.Г., ¹Водолазский С.А., ¹Перевозчиков Е.Г., ^{1,2}Каганцов И.М., ³Сварич В.А.

¹ГУ Республиканская детская клиническая больница, Сыктывкар, Россия (167000, Сыктывкар, ул. Пушкина, 116/6)

²ФГБУ ВО «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина», Сыктывкар, Россия (167001, Сыктывкар, Октябрьский проспект, 55)

³ФКУ Главное бюро медико-социальной экспертизы по Республике Коми Минтруда и соцзащиты России, Сыктывкар, Россия (167000, Сыктывкар, ул. Интернациональная, 100)

Оперативное лечение детей малого возраста с большими образованиями брюшной полости представляет значительные технические трудности для хирурга. Особенно это касается лимфангиом, несмотря на длительную историю изучения этой патологии

Представлено наблюдение о лечении лимфангиомы брюшной полости больших размеров у ребенка трех лет. В течение полутора месяцев образование в брюшной полости заняло всю брюшную полость, что было подтверждено данными ультразвукового исследования и компьютерной томографии. Потеря веса у ребенка в течение всего срока наблюдения составила четыре килограмма, несмотря на рост образования в брюшной полости.

В процессе оперативного лечения удалось полностью удалить лимфангиому больших размеров из брюшной полости с резекцией половины селезенки ввиду тесного сращения с ней образования. Его вес составил 3,5 килограмма. Послеоперационный период протекал без осложнений. На контрольном ультразвуковом исследовании брюшной полости размеры селезенки уменьшились наполовину и ее нижний полюс был плоским, повышенной эхогенности.

Представленное наблюдение наглядно демонстрирует возможности удаления лимфангиомы брюшной полости больших размеров, тесно связанной с селезенкой и применением органосохраняющей операции на ней.

Ключевые слова: лимфангиома брюшной полости больших размеров, резекция селезенки.

ORGAN-PRESERVING SURGERY TO REMOVE LARGE-SIZED ABDOMINAL LYMPHANGIOMA IN A THREE-YEAR-OLD CHILD

^{1,2}Svarich V.G., ¹Vodolazsky S.A., ¹Perevozchikov E.G., ^{1,2}Kagantsov I.M., ³Svarich V.A.

¹Republican children's Clinical Hospital, Syktyvkar, Russia(167000, Syktyvkar, Pushkin St., 116/6), e-mail: svarich61@mail.ru

²Syktyvkar State University named after Pitirim Sorokin, Syktyvkar, Russia, (167001, Syktyvkar, October Ave., 55), e-mail:ilkagan@rambler.ru

³Principal office for medical social examination in Komi Republic, Syktyvkar, Russia (167000, Syktyvkar, International St., 100)

Surgical treatment of small children with large abdominal malformations presents significant operational difficulties for the surgeon. This is especially urgent for lymphangioma despite the long history of studies considering this pathology.

An observation on the treatment of large abdominal lymphangioma in a three-year-old child is presented. Within one and a half months the formation in the abdominal cavity occupied the entire abdominal cavity, which was confirmed by ultrasound and computed tomography. The child's weight loss in the duration of the observation was four kilograms despite the growth of abdominal formation.

In the course of surgical treatment, it was possible to completely remove large lymphangioma from the abdominal cavity via resecting half of the spleen due to the close fusion of the malformation with it. It weighed 3.5 kilograms. The postoperative period passed without complications. The abdominal ultrasound examination showed the size of the spleen as halved and its lower pole was flat, elevated echo recorded.

The presented observation clearly demonstrates the possibility of removing large abdominal lymphangioma closely joined to the spleen by means of an organ-preserving surgery on it.

Keywords: the abdominal cavity lymphangioma of a large size, resection of the spleen.

Введение

Лимфангиома у детей является достаточно изученным заболеванием [1–3]. При этом в большинстве случаев удается с успехом провести оперативное лечение по поводу данного заболевания [4–6]. Наибольшие трудности при лечении вышеозначенной патологии встречаются при ее внутриволожностном расположении и тесной связи с окружающими органами. Таким образом, актуальность данного сообщения представляется очевидной.

Клиническое наблюдение

Ребенок Д., 3 лет, с 13.06.2019 по 08.07.2019 находился на лечении в хирургическом отделении республиканской детской клинической больницы. Из анамнеза известно, что с 05.2019 у ребенка началось постепенное увеличение размеров брюшной полости. По месту жительства было проведено ультразвуковое исследование брюшной полости, которое подтвердило диагноз кистозного образования брюшной полости. При поступлении у ребенка отмечалось резкое увеличение брюшной полости в размерах (передняя брюшная стенка была на 4 см выше реберных дуг). Был снижен аппетит и после приема пищи возникала рвота из-за частичной непроходимости желудочно-кишечного тракта. За 1,5 месяца с начала заболевания зафиксирована потеря четырех килограммов веса. Проведенное 13.06.2019 ультразвуковое исследование брюшной полости подтвердило наличие в нем кистозного образования, занимающего всю брюшную полость, предположительно лимфангиомы (рис.1).



Рис.1. Ультразвуковая картина лимфангиомы брюшной полости больших размеров

Представленные данные компьютерной томографии от 12.06.2019 подтвердили диагноз кистозного образования, занимающего всю брюшную полость, размерами 20x12x24 см (рис. 2 а, б).

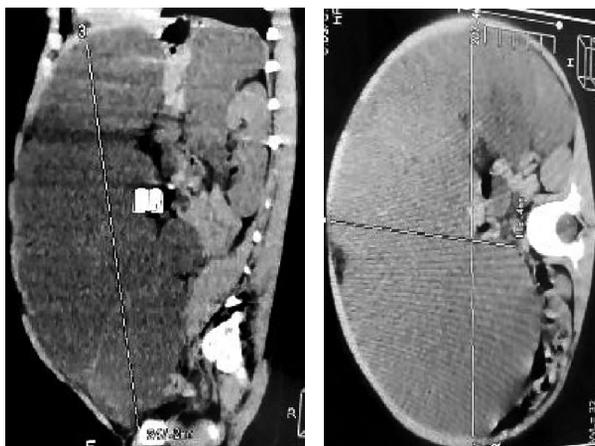


Рис. 2а. Продольный срез Рис. 2б. Поперечный срез

После проведенной предоперационной подготовки 21.06.2019 была выполнена срединная лапаротомия, во время которой в брюшной полости выявлено кистозное многокамерное образование, заполненное желто-коричневой жидкостью, в диаметре около 35 см (рис. 3).



Рис. 3. Лимфангиома брюшной полости больших размеров

Последнее тупым и острым путем выделено от окружающих органов и тканей. При этом выявился выраженный спаечный процесс нижней половины селезенки и лимфангиомы. Попытка отделения образования привела к резко выраженному цианозу нижней половины селезенки вследствие нарушения ее кровоснабжения. Проведена резекция половины селезенки с помощью аппарата Ligasure и раневая поверхность оставшейся половины органа укрыта пластинами «Тахокомба». Кистозное образование удалено из брюшной полости вместе с частью селезенки. Его вес составил 3,5 килограмма. Послеоперационный период протекал без осложнений. Швы были сняты на 10 сутки после операции. Заживление первичным натяжением. На контрольном ультразвуковом исследовании брюшной полости размеры селезенки уменьшились наполовину и составляли 6х3 см. Ее нижний полюс был плоским, повышенной эхогенности (рис. 4).



Рис. 4. Ультразвуковая картина селезенки после ее резекции

Результат гистологического исследования удаленного образования брюшной полости и половины селезенки: лимфангиома, кистозный вариант; нормальная структура селезенки с расширенной сосудистой сетью по краю резекции. После проведенного курса терапии, включавшего электрофорез с йодистым калием на живот, пациент был выписан в удовлетворительном состоянии. Через три с половиной месяца после выписки при контрольном осмотре в поликлинике родители пациента жалоб не предъявляют. У ребенка восстановился нормальный режим питания. Стул ежедневный, самостоятельный. Отмечена прибавка веса три килограмма. При контрольном ультразвуковом исследовании брюшной полости рецидива лимфангиомы не обнаружено. Послеоперационный рубец в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Существует множество научных публикаций, посвященных лимфангиомам различной локализации [7]. Авторы приводят успешность оперативного лечения данной патологии. Большинство авторов об-

ращает внимание на трудности оперативного лечения этой патологии ввиду ее тесной связи с внутренними органами [8–10]. В последнее время для удаления различных образований брюшной полости используется лапароскопический метод. Тем не менее, при больших размерах кистозных образований брюшной полости используется лапаротомический доступ, так как возникают непреодолимые технические трудности при попытках лапароскопического удаления образования [11, 12]. Ситуация значительно осложняется при вовлечении селезенки в патологический процесс и возникает дилемма с выполнением органосохраняющей операции. Сама по себе резекция селезенки представляет значительные трудности, так как этот орган достаточно хрупкий и дает при любом механическом воздействии на него значительное, трудно останавливаемое кровотечение [13]. Тем не менее, при использовании современных высокоэнергетических платформ с цифровой оценкой степени коагуляционной готовности тканей и биологических гемостатических материалов имеется возможность удалять кистозные образования больших размеров, сохраняя часть селезенки нетронутой.

Заключение

Представленное наблюдение наглядно демонстрирует вариант проведения оперативного лечения при очень больших размерах лимфангиомы брюшной полости у ребенка малого возраста с возможностью проведения резекции селезенки в качестве органосохраняющей операции при ее тесном сращении с образованием.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Шароев Т.А., Бурков И.В., Ковалев Д.В., Климчук О.В., Бондаренко С.Б., Илларионов Ю.В. Лимфангиомы брыжейки тонкой кишки у детей (обзор литературы и собственные клинические наблюдения) // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2012. № 2. С. 58–63. [Sharoev T.A., Burkov I.V., Kovalev D.V., Klimchuk O.V., Bondarenko S.B., Illarionov Y.V. Lymphangioma of the mesentery in children (literature review and own clinical observation). *Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2012;2:58–63. (In Russ.)]
2. Поддубный И.В., Рябов А.Б., Абрамян М.А., Трунов В.О., Козлов М.Ю., Топилин О.Г., Галкина Я.А., Шалатонин М.П., Мордвин П.А., Твердов И.В. Хирургическое лечение лимфангиом у детей: описание серии случаев // Онкопедиатрия. 2019. № 1(6). С. 53–64. [Poddubny I. V., Ryabov A. B., Abramyan M. A., Trunov V. O., Kozlov M. Yu., Topilin O. G., Galkina Ya. A., Shalatonin M. P., Mordvin P. A., Tverdov I. V. Surgical treatment of lymphangiomas in children: description of a series of cases. *Onkopediatriya*. 2019;1(6):53–64 (In Russ.)]
3. Bhutani M.S., Annangi S., Koduru P., Aggarwal A. Diagnosis of cystic lymphangioma of the colon by endoscopic ultrasound: Biopsy is not needed! *Ped. Inf. Dis. J.* 2006;25(1):22–29. doi: 10.1097/01.inf.0000197713.32880.46

4. Соколов Ю.Ю., Донской Д.В., Вилесов А.В., Шувалов М.Э., Дзядчик А.В., Самсиков Г.А. Хирургические вмешательства у детей с интраабдоминальными лимфангиомами // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2014. № 1(4). С. 20–24. [Sokolov Yu.Yu., Donskoy D.V. Surgical intervention in children with intraabdominal lymphangioma. *Rossiiskii vestnik detskoj khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2014;1(4):20–24 (In Russ.)]
5. Арганхаева Л.В., Стальмахович В.Н., Кайгородова И.Н., Перловская В.В., Ли И.Б. Первый опыт эндоскопического удаления обширных забрюшинных лимфангиом у детей // Сибирский медицинский журнал. Иркутск. 2015. № 4. С. 98–100. [Arganaeva L.V., Stalmachowich V.N., Kaigorodova I.N., Perlovskaya V.V., Li I.B. The First experience of endoscopic removal of extensive retroperitoneal lymphangiomas in children. *Sibirskii meditsinskii zhurnal. Irkutsk*. 2015;4:98–100. (In Russ.)]
6. Tran N.S., Nguyen T.L. Laparoscopic management of abdominal lymphatic cyst in children. *J. Laparoend. Adv. Surg. Techn.* 2012; 22(5): P. 505–507. doi: 10.1089/lap.2012.0003
7. Ключарева С.В., Нечаева О.С., Белова Е.А., Гусева С.Н., Хаббус А.Г., Пономарев И.В. Лечение лимфангиом лазером на парах меди // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016. № 6(19). С. 365–369. [Klyuchareva S.V., Nechaeva O.S., Belova E.A., Guseva S.N., Habbous A.G., Ponomarev V.I. The Treatment of lymphangiomas with the copper vapor laser. *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*. 2016;6(19):365–369. (In Russ.)]
8. Méndez-Gallart R., Solar-Boga A., Tellado M.Z., Somoza-Argibay I. Giant mesenteric cystic lymphangioma in an infant presenting with acute bowel obstruction. *Can. J Surg.* 2009;3(52):42–43.
9. Day W., Kan D.M. A small bowel lymphangioma presenting as a volvulus. *Hong Kong Med.J.* 2010; 3(16):233–234.
10. Karkera P., Kesan K., Kothari P., Ranjan R.R., Sandlas G.R., Gupta A.R., Gupta R.K. Intra-abdominal cystic lymphangiomas in children: A case series. *Arch. of Int. Surg.* 2012;2(2):91. doi: 10.4103/2278-9596.110037
11. Грамзин А.В., Павлушин П.М., Кривошеенко Н.В., Чикинев Ю.В. Лапароскопическое удаление изолированной дубликационной кисты тонкой кишки у ребенка // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2019. № 2(9). С. 79–83. [Gramzin A.V., Pavlushin P.M., Krivosheenko N.V., Chikinev Yu.V. Laparoscopic removal of an isolated duplicated small intestine cyst in a child. *Russian Bulletin of pediatric surgery, anesthesiology and resuscitation*. 2019;2(9):79-83. (In Russ.)] doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-2-79-83
12. Ferrero, L., Guanà, R., Carbonaro, G., Cortese, M. G., Lonati, L., Teruzzi, E., Schleef, J. Cystic intra-abdominal masses in children. *Pediatric Reports*. 2017;9(3):43-46. doi.org/10.4081/pr.2017.7284
13. Зайцев В.Б., Федоровская Н.С., Дьяконов Д.А., Федоровский А.М., Коледаева Е.В., Дорох Л.В., Гамулинская И.Н. Морфофункциональные характеристики селезенки человека // Вятский медицинский вестник. 2011. № 3–4(33). С. 3–6. [Zaitsev V. B., Fedorovskaya N. S., Dyaconov D. A., Fedorovsky A. M., Kolegaeva E. V., DorochL. V., Gamulinskaya I. N. Morphofunctional characteristics of the spleen of a man. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2011;3–4(33):3–6. (In Russ.)]

УДК 618.2+618.4] – 003.92: 618.5-089.888.61

DOI 10.24411/2220-7880-2020-10141

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ С НЕСОСТОЯТЕЛЬНЫМ РУБЦОМ НА МАТКЕ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

¹Печенкина Н.С., ²Седавных Е.А.

¹ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: doktor_nat@mail.ru.

²КОГБУЗ Кировский областной клинический перинатальный центр, Киров, Россия (610048, г. Киров, ул. Московская, 163)

Современная медицина достигла глобальных успехов в минимизации осложнений после операции кесарева сечения. Однако существует проблема восстановления миометрия и формирования полноценного рубца в послеоперационном периоде. В данной работе представлено клиническое наблюдение течения беременности и родов у пациентки с диагнозом: Несостоятельный рубец на матке.

Проведен ретроспективный анализ истории родов на основании индивидуальной карты беременной и родильницы, протокола (карты) патолого-гистологического исследования последа.

Проведение операций в плановых условиях, после подготовки беременной в условиях отделения патологии, позволило минимизировать кровопотерю во время кесарева сечения, использование двухрядного шва на матку и выполнение метропластики сохранило репродуктивный орган пациентке высокой группы риска с возможным разрывом матки по рубцу во время беременности и развитием патологического кровотечения при родоразрешении путем кесарева сечения.

Ключевые слова: кесарево сечение, рубец на матке, ультразвуковое исследование.

THE COURSE OF PREGNANCY, LABOUR AND DELIVERY IN CASES OF INCOMPETENT UTERINE SCAR AND ITS PICILIARITIES (A CLINICAL CASE)

¹Pechenkina N. C., ²Sedavnykh E.A.

¹Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail:

²Kirov Regional Clinical Perinatal Center, Kirov, Russia (610048, Kirov, Moskovskaya St., 163)

Modern medicine has achieved global success in minimizing complications after Cesarean section. However, there is a problem of myometrium restoring and scar formation in the postoperative period. This article presents a clinical observation of the course of pregnancy, labour and delivery in the patient diagnosed with an incompetent uterine scar.

A retrospective review of labour and delivery medical record and placenta histopathology record has been done.

Performing an operation under planned conditions and preparing the pregnant woman for the operation in the Pathologic Pregnancy Department, allowed for blood loss minimization during cesarean section. Using a double-row suture on the uterus and performing metroplasty helped preserve the reproductive organ in the patient with a high-risk of a rupture of the uterus along the scar during pregnancy and pathological bleeding during cesarean surgery.

Keywords: cesarean section, uterine scar, ultrasound examination.

Современная медицина достигла глобальных успехов в минимизации осложнений после операции кесарева сечения (КС). Однако существует проблема восстановления миометрия и формирования полноценного рубца в послеоперационном периоде, которая остается актуальной, так как с каждым годом увеличивается количество пациенток, планирующих новую беременность после КС. Это связано с тем, что в популяции растет процент родоразрешения путем КС. Частота абдоминального родоразрешения в 2017 г. составила в РФ 29,3% [1, 2]. В Кировской области в 2018 г. данный показатель составил 30,2% от всех родов. Процент КС в Кировском клиническом перинатальном центре (КОКПЦ) в 2018 г. составил 35,4% от всего количества родов. В 2019 г. – 35,0%.

На процесс формирования полноценного рубца на матке влияют как характеристики шовного материала, техника наложения шва на матку, так и течение послеоперационного периода. Риск развития патологического кровотечения при родоразрешении путем КС возрастает в 4–5 раз по сравнению с естественными родами [4, 7, 9]. Частота послеродового эндометрита после вагинальных родов составляет менее 3%, но повышается в 10 раз после кесарева сечения из-за наличия инородных тел (например – шовного материала) [8].

В данной работе представлено клиническое наблюдение течения беременности и родов у пациентки с диагнозом: Несостоятельный рубец на матке.

Проведен ретроспективный анализ истории родов на основании индивидуальной карты беременной и родильницы, протокола (карты) патолого-гистологического исследования последа.

Клиническое наблюдение

Беременная ХХ, возраст 32 года, поступила 01.08.2019 г. в Кировский областной клинический перинатальный центр с диагнозом: Беременность 35 недель. Центральное предлежание плаценты. Послеоперационный рубец на матке (№ 7). Псориаз в стадии ремиссии. Отягощенный акушерский анамнез. Беременность – девятая, в анамнезе семь родов оперативных (кесарево сечение).

Социальные данные: имеет среднее образование, на момент беременности не работает, в центре занятости не состоит, зарегистрированный брак (второй).

Гинекологический анамнез: менструации с 12 лет, по 5 дней через 28 дней, умеренные, безболезненные, установились сразу. Нарушений менструального цикла не отмечает. Половая жизнь с 17 лет, с началом половой жизни не отмечает изменения в цикле.

Первые роды в 2005 году в центральной районной больнице (ЦРБ) Кировской области в сроке 36 недель беременности – экстренное кесарево сечение, показания: преждевременный разрыв плодных оболочек, тазовое предлежание плода. Вес новорожденного 2300 г, пол мужской. На разрез на матке наложен непрерывный однорядный шов. Общая кровопотеря во время операции КС составила 500 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений и пациентка выписана из стационара на 6 сутки домой в удовлетворительном состоянии с новорожденным.

Вторые роды в 2008 году в ЦРБ Кировской области в сроке 40 недель беременности, плановое кесарево сечение, показания: рубец на матке, отсутствие готовности родовых путей для родов через естественные родовые пути. Вес новорожденного 3200 г, пол мужской. Разрез на матке ушит непрерывным однорядным швом. Общая кровопотеря во время операции КС составила 500 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений, выписана из родового отделения на 7 сутки с новорожденным, при выписке состояние удовлетворительное.

Третьи роды в 2009 году в ЦРБ Кировской области в сроке 38 недель беременности, плановое КС, показания: два рубца на матке. Вес новорожденного 3200 г, пол мужской. Зашивание разреза на матке выполнено непрерывным двухрядным швом. Общая кровопотеря во время операции КС составила 600 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений и пациентка выписана на 7 сутки домой в удовлетворительном состоянии с новорожденным.

В 2011 году четвертые роды в КОКПЦ, плановое кесарево сечение: ниже-срединная лапаротомия с иссечением рубца на коже, в сроке 39 недель бере-

менности. Возраст беременной на момент родов был 23 года. Вес новорожденного 3130 г, рост 51 см, пол новорожденного мужской, оценка по шкале Апгар на 1-й минуте 7 баллов, на 5-й минуте – 8 баллов. Во время операции проведена профилактика послеоперационных гнойно-септических осложнений, однократно, без продолжения в послеоперационном периоде. При зашивании матки использовалась методика наложения двухрядного непрерывного шва, при наложении шва на матку использовался шовный материал – полисорб. Общая кровопотеря во время операции КС составила 400 мл. В ходе проведенного исследования в послеоперационном периоде осложнений не выявлено. В послеоперационном периоде на 5 сутки выполнено ультразвуковое исследование матки. Результаты ультразвукового исследования: Границы матки четкие, контуры ровные, форма матки обычная. Размеры матки 11,7–6,7–10 см. Шов матки без особенностей. М-эхо: толщина 0,4 см, границы четкие, контуры ровные, эхоструктура не изменена. Общий анализ крови на 5 сутки послеоперационного периода: гемоглобин – 131, количество эритроцитов – 4,06, количество тромбоцитов – 287, количество лейкоцитов – 4,7, СОЭ – 38 мл/ч.

Проведено патогистологическое исследование состояния последа. Заключение: плацента зрелого состояния с явлением хориамнионита. Пациентка выписана на 7 сутки в удовлетворительном состоянии.

В 2012 году самопроизвольный выкидыш (пятая беременность) в сроке 12 недель беременности, пациентка отказалась от лечения.

В 2013 году пятые роды (шестая беременность) в КОКПЦ, плановое кесарево сечение: нижне-средняя лапаротомия с иссечением рубца на коже, в сроке 39 недель беременности. Возраст беременной на момент родов был 25 лет. Вес новорожденного 3480 г, рост 51 см, пол новорожденного – мужской, оценка по шкале Апгар на 1-й минуте 8 баллов, на 5-й минуте 8 баллов. До операции однократно проведена профилактика послеоперационных гнойно-септических осложнений, без продолжения в послеоперационном периоде. Профилактика венозно-тромбоэмболических осложнений осуществлялась в соответствии с протоколом. На матку наложен двухрядный непрерывный шов, нить на матку – полисорб. Полное рассасывание данного шовного материала наступает через 56–70 дней. Общая кровопотеря во время операции КС составила 500 мл. В послеоперационном периоде осложнений не установлено. Температура в пределах 36,6°C – 36,9°C. В послеоперационном периоде на 5 сутки выполнено ультразвуковое исследование матки. Результаты ультразвукового исследования: Границы матки четкие, контуры – ровные, форма матки обычная. Размеры матки 13,4–6,7,0–12,1 см. Шов матки без особенностей. М-эхо: толщина – 0,2 см, границы четкие, контуры ровные, эхоструктура не изменена. Общий анализ крови на 5 сутки послеоперационного периода: гемоглобин – 115, количество эритроцитов – 3,67, количество тромбоцитов – 194, количество лейкоцитов – 6,5, СОЭ – 34 мл/ч. Патогистологическое исследование последа. Заключение: установлено, что ткань плаценты имеет компенсированное состояние своей структуры. Пациентка выписана на 6 сутки в удовлетворительном состоянии.

Роды шестые, 2014 год (седьмая беременность) в КОКПЦ, плановое кесарево сечение: нижне-средняя лапаротомия с иссечением рубца на коже, в

сроке 38 недель беременности. Возраст беременной на момент родов – 26 лет. Вес новорожденной 3280 г, рост 53 см, пол женский, оценка по шкале Апгар на 1-й минуте 8 баллов, на 5-й минуте 8 баллов. До операции проведена однократная профилактика послеоперационных гнойно-септических осложнений, без продолжения в послеоперационном периоде. Профилактика венозно-тромбоэмболических осложнений выполнена по протоколу. Для восстановления целостности матки был наложен двухрядный непрерывный шов, использовалась нить – полисорб. Общая кровопотеря во время операции КС составила 600 мл. В послеоперационном периоде осложнений не установлено. Температура в пределах 36,6°C – 36,8°C. В послеоперационном периоде на 5 сутки выполнено ультразвуковое исследование матки. Результаты ультразвукового исследования (УЗИ): Границы матки четкие, контуры – ровные, форма матки обычная. Размеры матки 12,5–9,2–11,5 см. В области послеоперационного шва гематома размеры 2,2–1,3–5,0 см, анэхогенная и однородная. М-эхо: толщина: 0,5 см, границы четкие, контуры ровные, эхоструктура не изменена. Общий анализ крови на 5 сутки послеоперационного периода: гемоглобин – 117, количество эритроцитов – 3,77, количество тромбоцитов – 190, количество лейкоцитов – 8,1, СОЭ – 41 мл/ч. Патогистологическое исследование последа. Заключение: при исследовании тканей последа выявлено компенсированное состояние структуры последа. Пациентка выписана на 9 сутки из стационара. Состояние при выписке удовлетворительное.

В 2016 году пациентка встала на учет в женскую консультацию в сроке 6 недель беременности. В 12,4 недели проведено ультразвуковое исследование матки. Заключение: в матке один хорион, преимущественная локализация – передняя стенка матки, край до уровня рубца после кесарева сечения. В области рубцов после кесарева сечения визуализируется ниша, заполненная гипозоногенным содержимым толщиной до 12,7 мм. Миометрий в области рубца истончен. На УЗИ признаки несостоятельности рубца (рис. 1).



Мочевой пузырь Рубец на матке

Рис. 1. Ультразвуковое исследование матки, срок беременности 12,4 недели. Ниша, заполненная гипозоногенным содержимым.

Беременная отказалась от госпитализации и от повторного УЗИ. При всей трудности трактовки результатов исследования пациентка была уверена

в благоприятном исходе данной беременности. При несостоятельности рубца на матке на этапе планирования последующей беременности показана метропластика. Показанием к повторному КС более чем в 70% случаев является несостоятельный рубец на матке. При наличии беременности с несостоятельным рубцом на матке диагностика должна быть как можно более ранней, нужен бережный метод прерывания беременности с одномоментной или отсроченной метропластикой [3, 10].

В 20 недель беременности во время выполнения 2-го скрининга толщина рубца не была определена. В 30 недель беременности по результатам УЗИ установлено – в области рубца миометрий неоднородный, толщиной от 4 до 6 мм. В 35 недель беременности по результатам УЗИ толщина миометрия составляла 1,8 мм. В 2017 году роды седьмые (восьмая беременность) в КОКПЦ, плановое кесарево сечение: нижне-срединная лапаротомия с иссечением рубца на коже, в сроке 37 недель беременности. Возраст беременной на момент родов был 29 лет. Вес новорожденного 2440 г, рост 46 см, пол мужской, оценка по шкале Апгар на 1-й минуте 8 баллов, на 5-й минуте 8 баллов. До операции проведена антибиотикотерапия, однократно, без продолжения в послеоперационном периоде. Профилактика венозно-тромбоэмболических осложнений выполнена по протоколу. Во время операции КС после рождения плода была проведена метропластика – иссечение фрагментов истонченного рубца в пределах упорядоченного визуального расположения мышечных волокон, удалены все видимые участки с признаками дистрофии, но, не затрагивая слои с высокой видимостью васкуляризации. Матка зашита непрерывным серозно-мышечным швом, с использованием нити полисорб. Затем шов на матке был обработан факелом аргоновой плазмы в течение 4–5 секунд до образования струпа толщиной от 1 до 3 мм, режим использовался «ФУЛЬГУР». В 2017 году в КОКПЦ применялся аппарат электрохирургический высокочастотный с аргоноусиленной коагуляцией ЭХВЧа-140-«ФОТЕК». Во время оперативного родоразрешения использовались два режима: режим «ФУЛЬГУР» – форсированная монополярная бесконтактная коагуляция факелом аргоновой плазмы с коагуляцией тканей до 3 мм. И режим «СПРЕЙ» – плавная монополярная бесконтактная коагуляция факелом аргоновой плазмы с постепенным увеличением толщины коагулянта: минимальная скорость толщины коагулированной ткани 1 мм/сек., максимальная толщина коагулированной ткани 3 мм. Применение метода аргоноплазменной коагуляции позволяет решить следующие проблемы: уменьшение интраоперационной кровопотери, отказ от курсовой антибактериальной терапии в послеоперационном периоде, минимизация срока пребывания в стационаре, достижение состоятельности рубца на матке, улучшение качества жизни в послеоперационном периоде за счет снижения болевого синдрома [4]. Общая кровопотеря во время операции КС составила 600 мл. В послеоперационном периоде осложнений не установлено. Температура была в пределах от 36,6 до 36,8 градусов. В послеоперационном периоде на 5 сутки выполнено ультразвуковое исследование матки. Результаты ультразвукового исследования: Границы матки четкие, контуры ровные, форма матки обычная. Размеры матки 11,2–7,1–12,5 см. В области послеоперационного шва гематома размером 2,0–1,0–

3,0 см, анэхогенная и однородная. М-эхо: толщина 0,5 см, границы четкие, контуры ровные, эхоструктура не изменена. Общий анализ крови на 5 сутки послеоперационного периода: гемоглобин – 117, количество эритроцитов – 3,9, количество тромбоцитов – 223, количество лейкоцитов – 8,5, СОЭ – 43 мл/ч. Проведено патогистологическое исследование последа. Заключение: плацента обычного строения. Пациентка выписана на 7 сутки в удовлетворительном состоянии.

2019 год, роды восьмые (девятая беременность) в КОКПЦ. Общая прибавка веса за время беременности составила 3 кг. Стационарное лечение в течение данной беременности не получала.

Объективные данные при поступлении в стационар: Общее состояние удовлетворительное, АД 110/70 на обеих руках. Пульс 80, ритмичный. Матка в нормальном тоне, рубец безболезненный при осмотре. ВДМ 34 см. ОЖ 98 см. Положение плода продольное. Предлежит головка, прижата к входу в малый таз. Сердцебиение плода ритмичное, ясное, в минуту 134 ниже пупка. 02.08.2019 г. УЗИ: плацента расположена по задней стенке матки, перекрывает внутренний зев с переходом на переднюю стенку на 38 мм. Заключение: Беременность 33,3 недели по фетометрии. Центральное предлежание плаценты.

03.08.2019 г. Выполнено плановое кесарево сечение: нижне-срединная лапаротомия с иссечением рубца на коже, в сроке 37,1 неделя беременности. Возраст беременной на момент родов – 32 года. Вес новорожденного 2660 г, рост 49 см, оценка по шкале Апгар на 1-й минуте 7 баллов, на 5-й минуте 8 баллов. До операции проведена антибиотикотерапия, однократно, без продолжения в послеоперационном периоде. Нижний сегмент матки резко истончен, перерастянут. Во время операции проведена профилактика кровотечения препаратом карбетоцин. В терапевтической дозе проводилось введение препарата транексамовой кислоты. На матку наложен двухрядный шов. Шовный материал: VicrilPlus – плетеный шовный материал с антибактериальным покрытием, полное рассасывание материала наступает через 56–70 дней. С целью профилактики кровотечения перевязаны с обеих сторон маточные и яичниковые артерии. Контроль гемостаза достаточный. Стерилизация проведена с иссечением труб. Общая кровопотеря составила 800 мл. В послеоперационном периоде на 6 сутки выполнено ультразвуковое исследование матки. Результаты ультразвукового исследования: Границы матки четкие, контуры – ровные, форма матки обычная. Размеры матки 12,0–7,5–11,2 см. В области послеоперационного шва особенностей не установлено. М-эхо: толщина 0,4 см, границы четкие, контуры ровные, эхоструктура не изменена. В нижней трети полость матки расширена до 15 мм, за счет неоднородного содержимого. Придатки и параметрий без особенностей. Свободная жидкость не визуализируется. Общий анализ крови на 5 сутки послеоперационного периода: гемоглобин – 97, количество эритроцитов – 3,6, количество тромбоцитов – 162, количество лейкоцитов – 12,1, СОЭ – 21 мл/ч. Проведено патогистологическое исследование последа. Заключение: плацента обычного строения. Пациентка выписана на 7 сутки домой в удовлетворительном состоянии с новорожденным, отказалась от лечения. В ЦРБ проведено УЗИ на 14 сутки в отдаленном послеоперационном периоде. Результаты ультразвукового исследования: Границы матки четкие, контуры

ры – ровные, форма матки обычная. Размеры матки 10,0–7,0–9,2 см. В области послеоперационного шва особенностей не установлено. М-эхо: толщина 0,2 см, границы четкие, контуры ровные, эхоструктура не изменена.

Заключение

Проведение операций в плановых условиях, после подготовки беременной в условиях отделения патологии позволило минимизировать кровопотерю во время кесарева сечения, использование двухрядного шва на матку и выполнение метропластики сохранило репродуктивный орган пациентке высокой группы риска с возможным разрывом матки по рубцу во время беременности и развитием патологического кровотечения при родоразрешении путем операции КС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Адамян Л.В., Серов В.Н., Сухих Г.Т., Филиппова О.С. Акушерство и гинекология (спецвыпуск). Клинические рекомендации. Москва. 2018. 856 с. [Adamyan L.V., Serov V.N., Sukhikh G.T., Filippova O.S. Akusherstvo i ginekologiya (spetsvypusk). Clinical recommendations. Moscow. 2018. 856 p. (In Russ.)]
2. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М. и др. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава Российской Федерации. 2018. [Polikarpov A.V., Alexandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., et al. Osnovnye pokazateli zdorov'ya materi i rebenka, deyatel'nost' sluzhby okhrany detstva i rodovspomozheniya v Rossiiskoi Federatsii. Ministerstvo zdavookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Departament monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdavookhraneniya. FGBU «Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i informatizatsii zdavookhraneniya» Minzdrava Rossiiskoi Federatsii. 2018. (In Russ.)]
3. Боташева Т.Л., Линде В.А., Ермолаева Н.В., Хлопонина А.В., Саргсян О.Д., Баринаева В.В. Ангиогенные факторы и цитокины у женщин при физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода // Таврический медико-биологический вестник. 2016. № 19. С. 22–27. [Botasheva T.L., Linde V.A., Ermolayeva N.V., Khloponina A.V., Sargsyan O.D., Barinova V.V. Angiogenic Factors and Cytokines in Women in Physiological and Complicated Pregnancy Depending on Fetal Sex. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik*. 2016;19:22–27. (In Russ.)]
4. Краснополский В.И., Логутова Л.С., Буянова С.Н., Чечнева М.А., Ахледиани К.Н. Результаты оперативной активности в современном акушерстве // Журнал акушерства и женских болезней 2016. № 4. С. 53–58. . [Krasnopolsky V.I., Logutova L.S., Buyanova S.N. Chechnev M. A. Akhlediani K.N. Results of operational activity in modern obstetrics. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2016;4:53-58. (In Russ.)]
5. Обоскалова Т.А., Радзинский В.Е., Узлова Т.В., Глухов Е.Ю., Вученович Ю.Д., Есипова Л.Н., Бутунов О.В. Способ профилактики осложнений операции кесарева сечения на основании применения широкополостной радиоволновой хирургии и аргонплазменной коагуляции. Екатеринбург, 2011. С. 15. [Oboskalova T.A., Radzinsky V.E., Uzlova T.V., Glukhov E.Yu., Vuchenovich Yu.D., Esipova L.N., Butunov O.V. Sposob profilaktiki oslozhnenii operatsii kesareva secheniya na osnovanii primeneniya shirokopolostnoi radiovolnovoi khirurgii i argonoplazmennoi koagulyatsii. Ekaterinburg, 2011. P. 15. (In Russ.)]
6. Радзинский В.Е., Апресян С.В., Фукс А.М. Акушерство. ГЭОТАР-Медиа – 2016. 1040 с. [Radzinsky V.E., Apresyan S.V., Fuchs A.M. Akushersvo. GEOTAR-Media; 2016. 1040 p. (In Russ.)]
7. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н. Акушерство. Национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа. 2019. 1088 с. [Saveleva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N. Akushersvo. National leadership. GEOTAR-Media; 2019. 1088 p. (In Russ.)]
8. Самойлова Т.Е. Кохно Н.И., Докудаева Ш.А. Микробные ассоциации при послеродовом эндометрите // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 10. С. 6–13. [Samoylova T.E. Kokhno N.I., Dokudaeva S.A. Microbial associations in postpartum endometritis. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2018;10:6–13. (In Russ.)]
9. Синчихин С.П., Сарбасова А.Е., Мамиев О.Б., Степанян Л.В. Современные аспекты профилактики повышенной кровопотери при кесаревом сечении // Акушерство и гинекология. 2018. № 4. С. 16–19. [Sinchikhin S.P., Sarbasova A.E., Mamiev O.B., Stepanyan L.V. Contemporary aspects of prevention of increased blood loss by caesarean section. *Obstetrics and gynecology*. 2018;4:16–19. (In Russ.)]

К ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА Н.А. НИКИТИНА



2 августа исполнилось 65 лет заслуженному врачу РФ, доктору медицинских наук, профессору Николаю Александровичу Никитину. После окончания с отличием Горьковского государственного медицинского института в 1978–1983 гг. он работал в ЦРБ г. Балахны Горьковской области врачом-хирургом и по совместительству врачом-урологом. В этот период идет его становление как специалиста, им проводится большой объем хирургической и урологической помощи жителям района. С 1983 г. по 1985 г. он проходит обучение в клинической ординатуре на кафедре госпитальной хирургии Горьковского медицинского института, возглавляемой академиком Б.А. Королёвым. За время учебы он овладел сложными хирургическими вмешательствами на органах брюшной и грудной полостей. Работая после окончания ординатуры в больнице № 30 г. Горького, он продолжает совершенствовать свое хирургическое мастерство.

С 1988 г., работая в Кировском филиале ПГМИ (с августа 1999 г. в должности заведующего кафедрой факультетской хирургии), он курирует диагностическую и лечебную работу хирургических отделений Северной городской больницы г. Кирова, оказывает консультативно-методическую помощь практическим врачам и сотрудникам кафедры в проведении научных исследований. Под руководством член-корреспондента РАН, профессора В.А. Журавлева в 1998 г. он защищает кандидатскую, а в 2001 г. докторскую диссертации, посвященные хирургическому лечению urgentных осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. В 2002 г. Николай Александрович издает монографию «Недостаточность швов дуоденальной культи в urgentной хирургии язвенной болезни», ставшей основой для развития топографо-анатомического моделирования в хирургии заболеваний желудка и его культи.

Инновационные разработки Никитина Н.А. в экстренной хирургии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, внедренные в повседневную практику, способствовали снижению летальности и достоверному повышению качества жизни пациентов в послеоперационном периоде (способ резекции желудка по Ру – Никитину, дубликатурный пластический способ ушивания культи двенадцатиперстной кишки, способ формирования терминолатерального гастродуоденоанастомоза при резекции желудка, способ лечения декомпенсированных форм хронических нарушений дуоденальной проходимости).

Внедрение в практику предложенных Н.А. Никитиным способа лечения панкреонекроза, способа формирования тонкотолстокишечного анастомоза при операциях на правой половине толстой кишки позволило снизить процент осложнений и летальности. Инновационные предложения Н.А. Никитина в хирургии послеоперационных вентральных грыж минимизировали частоту послеоперационных осложнений практически и сократили сроки стационарного лечения. Все инновации Н.А. Никитина защищены патентами РФ и применяются не только в Кировской области, но и в других регионах страны.

Николай Александрович – хирург высшей квалификационной категории. Его многогранная научно-педагогическая и практическая деятельность неизменно связана с лечением больных. Им проводится большой объем консультативной и оперативной помощи пациентам с заболеваниями желудка, поджелудочной железы, желчных путей, кишечника.

Результаты научно-практической деятельности профессора Н.А. Никитина нашли отражение в 244 публикациях, 1 монографии, 28 учебно-методических пособиях, 16 патентах на изобретения, 10 рацпредложениях. Под его руководством защищены 8 кандидатских диссертаций.

Николай Александрович широко известен в научном хирургическом мире. Он является членом правления Российского общества хирургов-гастроэнтерологов, действительным членом Ассоциации хирургов имени Н.И. Пирогова, членом правления Кировского отделения Российского общества хирургов, членом редакционной коллегии «Вятского медицинского вестника», экспертом журнала «Современные технологии в медицине», членом диссертационного совета по хирургии Пермского ГМУ.

Профессор Никитин Н.А. – не только талантливый врач и ученый, но и замечательный педагог, ему присущ творческий подход к преподавательской деятельности. Его усилиями в Кировской области создана научная школа хирургов-гастроэнтерологов. Его ученики работают в различных лечебных учреждениях Кировской области и Российской Федерации.

За годы работы в университете Никитин Н.А. был награжден благодарственным письмом Кировской областной клинической больницы за самоотверженную работу в отделении санитарной авиации (1999), дипломом Кировского ГМА победителя конкурса «Лучший изобретатель» (2002), нагрудным знаком «Отличнику здравоохранения» (2002), Почетной грамотой Правительства Кировской области (2005), Почетной грамотой департамента здравоохранения Кировской области (2010), Почетной грамотой Минздрава РФ (2012), дипломом лучшего ра-

ботника 2012 года Северной городской клинической больницы (2013). За монографию «Недостаточность швов дуоденальной культы в ургентной хирургии язвенной болезни» в 2003 году ему присуждена Премия Кировской области. В 2017 году Указом президента РФ ему присвоено звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

Со студенческих лет Николай Александрович увлекается поэзией. Он автор ярких пронзительных поэтических сборников: «Своя чужая боль» (1995), «Биотоки» (1999), «Мне бы крылья» (2004), «Состояние души» (2014), а также двух книжек стихов для детей: «Здравствуй, лето!» (1996) и «Яблоневый снег» (1999). Подборки его стихов публиковались на страницах городских и областных газет, в Медицин-

ской газете, в антологиях «Вятская поэзия XX века», «Детская книга на Вятке», хрестоматии «Вятская поэзия для детей».

Жизненный путь профессора Н.А. Никитина – человека, хирурга, поэта – всегда был тернист. «...Себе не изменял, хоть испытать пришлось, как будто сквозь меня прошла земная ось...». Но негибемый русский характер всегда помогал ему выходить из сражений победителем.

Коллектив кафедры факультетской хирургии и руководство университета искренне поздравляет Николая Александровича с юбилеем и желают ему здоровья, дальнейших научных достижений и новых творческих успехов в поэзии.

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА ВАЛЕРИЯ БОРИСОВИЧА ЗАЙЦЕВА



10 сентября 2020 года на 81-м году жизни скоропостижно ушел из жизни Валерий Борисович Зайцев – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии Кировского государственного медицинского университета Минздрава России.

Валерий Борисович родился в г. Кирове 1 июня 1940 года. В 1968 г. он окончил Пермский государственный медицинский институт по специальности «Лечебное дело», и в этом же году стал младшим научным сотрудником в Кировском НИИ переливания крови. В 1972 г. защитил кандидатскую диссертацию. С 1973 г. по 1977 г. Валерий Борисович работал ассистентом на кафедре анатомии человека в Горьковском медицинском институте.

Затем он переехал в Мурманск, и в Мурманском морском биологическом институте Кольского научного центра РАН работал ученым секретарем, старшим научным сотрудником и ведущим научным сотрудником (1977–1997 гг.). Именно тогда у Валерия Борисовича зародилась любовь к электронной микроскопии, которую он пронес через всю свою жизнь. Итогом этого периода жизни явилась защита в 1997 г. докторской диссертации на тему: «Строение цитоскелета клеток нефрона позвоночных животных и человека» по специальности 14.00.23 – Гистология, цитология, эмбриология.

Вернувшись на родину в г. Киров, с 1997 г. по 2011 г. он заведовал кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии Кировского ГМУ. В 2000 г. получил звание профессора. Областью его научных интересов являлась субмикроскопическая архитектура цитоскелета клеток позвоночных. В последние годы он занимался изучением иммунологических и гистохимических аспектов селезенки. Одновременно с этим В.Б. Зайцев являлся членом Редакционного совета и экспертом журналов «Морфология» и «Вятский медицинский вестник».

Валерий Борисович опубликовал свыше 100 научных работ в рецензируемых отечественных журналах и монографию «Строение цитоскелета клеток нефрона позвоночных животных и человека» (КНЦ РАН, 1999), получил одно авторское свидетельство на изобретение и являлся соавтором 2 тома учебного пособия «Руководство по гистологии» (под редакцией Данилова Р.К., 2011).

Более 20 лет Валерий Борисович посвятил педагогической деятельности. До конца жизни он вел активную учебно-методическую работу, эмоционально и артистично читал курсы лекций студентам лечебного, педиатрического и стоматологического факультетов, проводил практические занятия. Он всегда строго, но чутко и внимательно относился к своим ученикам, а к коллегам – с теплом и уважением. Благодаря энтузиазму Валерия Борисовича, его неисчерпаемой энергии и организаторским качествам в Кировском медицинском университете впервые появился кабинет электронной микроскопии. На каком бы посту ни находился Валерий Борисович, он всегда полностью отдавался своей работе, не жалея ни времени, ни своих сил. Плоды его труда всегда будут жить во всех его достижениях и, конечно, в работах его учеников.

Коллеги Валерия Борисовича ценили его за принципиальность, интеллигентность, целеустремленность, отзывчивость и убедительность в любых суждениях. Мы навсегда сохраним память о Валерии Борисовиче, благодарность за его труды и будем гордиться, что работали вместе с ним.

**Руководство Кировского ГМУ,
коллектив кафедры гистологии,
эмбриологии и цитологии**

Формат 60x84¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.
Печать офсетная. Усл. п. л. 13,02. Тираж 150 экз. Заказ 2146.
Подписано в печать 27.11.2020. Дата выхода: 11.12.2020. Свободная цена.
Для читателей старше 16 лет.
Отпечатано в ООО «Кировская областная типография».
610004, г. Киров, ул. Ленина, 2в.
www.printkirov.ru