

ISSN 1608-6228 (Print)
ISSN 2541-9544 (Online)

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том
27
Vol.

№ 5, 2020



KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

ФГБОУ ВО «КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ АДЫГЕЯ

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

ЖУРНАЛ ИЗДАЕТСЯ С 1920 Г.
ВОССОЗДАН В 1993 Г.
ПЕРИОДИЧНОСТЬ: 6 ВЫПУСКОВ В ГОД
ТОМ 27, №5, 2020

KUBAN STATE MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION
MINISTRY OF HEALTH OF THE KRASNODAR KRAI
MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF ADYGEA

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

THE JOURNAL HAS BEEN PUBLISHED SINCE 1920.
REOPENED IN 1993.
FREQUENCY: BI-MONTHLY
VOL. 27, #5, 2020

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Миссия журнала «Кубанский научный медицинский вестник» — содействие развитию теоретических и практических исследований ученых Юга России, Российской Федерации и других стран, консолидации научной общности и объединению современных инновационных разработок, а также распространению знаний в области перспективных направлений современной медицинской науки. Предназначение журнала включает внесение весомого вклада региональных медицинских изданий в российское и международное научно-информационное пространство с формированием научных коммуникаций, созданием широкого авторского актива и массовой читательской аудитории.

Публикационная политика журнала направлена на широкий круг проблем медицины с акцентированием внимания на региональных

особенностях этиологии, течения, диагностики и лечения заболеваний, а также специфике организации здравоохранения на территории Юга России.

Журнал ориентирован на предоставление научно-практической, информационно-аналитической и методической помощи в профессиональной деятельности специалистов, нацеленных на разработку передовых медицинских технологий и раскрытие новейших достижений науки.

Журнал публикует оригинальные научные статьи, представляющие результаты экспериментальных и клинических исследований, научные обзоры, отражающие результаты исследований в различных областях медицины, материалы с описанием клинических случаев, сведения биографического и историко-медицинского характера.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Почешхова Эльвира Аслановна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

Заведующий редакцией

Ковалева Лидя Константиновна — кандидат биологических наук, ассистент кафедры гистологии с эмбриологией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

Члены редакционной коллегии

Аникин Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Ашрафян Левон Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заместитель директора федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Бакулев Андрей Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Саратов, Россия);

Быков Илья Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Галенко-Ярошевский Павел Александрович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Ди Ренцо Жан Карло — профессор, заведующий Центром перинатологии и репродуктивной медицины, Университет Перуджи, Италия;

Дурлештер Владимир Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии № 3 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Заболотских Игорь Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Зефилов Андрей Львович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Казань, Республика Татарстан);

Канорский Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Каприн Андрей Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия);

Киров Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Архангельск, Россия);

Коган Михаил Иосифович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону, Россия);

Концевая Анна Васильевна — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и аналитической работе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактики и борьбы с инфекциями» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Кулаков Анатолий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской

академии наук, директор федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Лобзин Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии им. академика С. Н. Давиденкова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» (Санкт-Петербург, Россия);

Лопатин Юрий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ФУВ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия);

Мартов Алексей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии института последипломного профессионального образования государственного научного центра Российской Федерации федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России (Москва, Россия);

Монни Джованни — профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, пренатальной и преимплантационной генетической диагностики, Детская больница «А. Сао», Кальяри, Сардиния, Италия;

Ноздрачев Александр Данилович — доктор биологических наук, профессор, академик Российской академии наук, профессор кафедры общей физиологии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия);

Ноймайер Кристоф — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии, отделение сосудистой хирургии, Венский медицинский университет (Вена, Австрия);

Олисова Ольга Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кожных болезней лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Осадчий Олег Евгеньевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры здравоохранения и технологии здоровья лечебного факультета, Университет Ольборг, Дания;

Пиголкин Юрий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент

Российской академии наук, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Покровский Владимир Михайлович (почетный редактор) — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии «Кубанского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Поморцев Алексей Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Породенко Валерий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Порханов Владимир Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Радзинский Виктор Евсеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медицинского факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия);

Редько Андрей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Семенов Федор Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой порублевых заболеваний федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Сепиашвили Реваз Исмаилович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, академик Академии наук Грузии, заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия);

Сирак Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия);

Скибицкий Виталий Викентьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Скоромец Александр Анисимович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Славинский Александр Александрович — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Червеняк Франк — профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии в колледже Уэйлл Медикал Корнелльского университета, Нью-Йорк, США;

Шашель Виктория Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Щеттле Филипп Бастиан — профессор, заведующий отделением ортопедии и травматологической хирургии, ИЗАР Клиника, Мюнхен, Германия.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель

Алексеевко Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии (Краснодар, Россия)

Члены редакционного совета

Абдулкеримов Хийир Тагирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Екатеринбург, Россия);

Барбухатти Кирилл Олегович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Быков Анатолий Тимофеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой восстановительной медицины, физиотерапии, мануальной терапии, ЛФК и спортивной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сочи, Россия);

Гайворонская Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Гордеев Михаил Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом кардиоторакальной хирургии, заведующий кафедрой хирургических болезней федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Зайратьянц Олег Вадимович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой

патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Иванова Наталья Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» — филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Калмыкова Ангелина Станиславовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия);

Куценко Ирина Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Мазурок Вадим Альбертович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Медведев Владимир Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Пенжоян Григорий Артемович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Сенча Александр Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом визуальной диагностики федерального государственного

бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Смирнов Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия);

Степанова Юлия Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия), ученый секретарь федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Тлиш Марина Моссовна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Толмачев Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия

им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Харитоновна Любовь Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного постдипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Чарчян Эдуард Рафаэлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий отделением хирургии аорты и ее ветвей федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» (Москва, Россия);

Чередник Ирина Леонидовна (ответственный секретарь) — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Черноусов Александр Федорович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1 лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия).

История издания журнала:	Журнал издается с 1920 г. Воссоздан в 1993 г.
Периодичность:	6 выпусков в год
Префикс DOI:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Свидетельство о регистрации СМИ:	Свидетельство о регистрации средства массовой информации № P0382 от 18.01.1993 выдано региональной инспекцией (г. Ростов-на-Дону) Государственной инспекции по защите свободы печати и массовой информации при Мининформпечати Российской Федерации.
Стоимость одного выпуска:	Свободная цена.
Условия распространения материалов:	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
Учредители:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 Министерство здравоохранения Краснодарского края ул. Коммунаров, д. 276, г. Краснодар, Краснодарский край, 350020 Министерство здравоохранения Республики Адыгея ул. Советская, д. 176, г. Майкоп, Республика Адыгея, 385000
Издатель:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063
Редакция:	ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
Тираж:	500 экземпляров.
Типография:	Отпечатано в ООО «БЕАН» ул. Баррикад, д. 1, корп. 5, Нижний Новгород, 603003
Подписано в печать:	17.10.2020

FOCUS AND SCOPE

The mission of the journal "Kuban Scientific Medical Bulletin" is to promote the development of theoretical and practical research conducted by scientists from the South of Russia, the Russian Federation and other countries, consolidate the scientific community and unite modern innovative developments, and spread knowledge in the field of promising areas of modern medical science. The purpose of the journal includes the contribution of regional medical publications to the Russian and international scientific and information space with the creation of scientific communications and broad authorial asset and a mass readership.

Publication policy of the journal is aimed at a wide range of problems of medicine and pharmacy focusing on regional features of the etiology, state, diagnosis and treatment of diseases,

development of medicines, and the specifics of healthcare in the South of Russia.

The journal is focused on providing scientific and practical, information-analytical and methodological assistance in professional work of specialists aimed at developing advanced medical technologies and discovering the latest achievements of science.

The journal publishes original scientific articles presenting the results of experimental and clinical research, scientific reviews demonstrating results of research in various fields of medicine and pharmacy, materials describing clinical cases, biographical information and data related to the history of medicine. Discussion and brief messages platform is also provided. Special issues of the journal are regularly published.

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

Elvira A. Pocheshkhova — Doctor of Medical Sciences, Associate professor, Professor at the Department of Biology with Medical Genetics Course at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia)

Managing editor

Lida K. Kovaleva — Candidate of Biological Sciences, Assistant at the Department of Histology with Embryology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia)

Editorial board

Igor A. Anikin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Development and Implementation of High-Tech Methods of Treatment at the Federal State Budgetary Institution "The Saint Petersburg Institute of Ear, Nose, Throat, and Speech" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

Levon A. Ashrafyan — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the Federal State Budgetary Institution "V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Andrey L. Bakulev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology at the Federal State Budgetary

Educational Institution of Higher Education "The Saratov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saratov, Russia);

Ilya M. Bykov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Basic and Clinical Biochemistry at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Frank A. Chervenak — MD, Professor, Chairman of Obstetrics and Gynecology at Weill Medical College of Cornell University, New York, United States;

Gian C. Di Renzo — MD, PhD, Professor, Chairman of Centre for Perinatal and Reproductive Medicine University of Perugia, Italy;

Vladimir M. Durlleshter — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgery № 3 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Pavel A. Galenko-Yaroshevsky — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Pharmacology Department at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Sergey G. Kanorskiy — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 2 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining at the Federal State Budgetary

ary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Andrey D. Kaprin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Urology and Surgical Nephrology with the Course of Oncourology of the Medical Faculty at the Federal Autonomous Educational Institution of Higher Education "The Russian University of Peoples' Friendship" (Moscow, Russia);

Mikhail Yu. Kirov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The North State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Arkhangelsk, Russia);

Mikhail I. Kogan — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Urology and Reproductive Human Health with the Course of Children Urology-Andrology FAT and PRS of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Rostov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Rostov-on-Don, Russia);

Anna V. Koncevaya — Doctor of Medical Sciences, Deputy Director of Scientific and Analytical Work at the Federal State Budgetary Institution "The National Medical Research Centre of Preventive Medicine" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Anatoliy A. Kulakov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Federal State Budgetary Institution "The Central Scientific Institution of Dentistry and Maxillofacial Surgery" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Sergey V. Lobzin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the S.N. Davidenkov Department of Neurology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "I.I. Mechnikov North-Western State Medical University" (Saint Petersburg, Russia);

Yuriy M. Lopatin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Cardiology and Functional Diagnostics of FMR of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Volgograd State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Volgograd, Russia);

Aleksey G. Martov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Urology and Andrology at the Institute of Post-Graduate Education of the State Scientific Centre of the Federal State Budgetary Institution "A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Centre" of the FMBA of Russia (Moscow, Russia);

Giovanni Monni — Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Prenatal and Preimplan-

tation Genetic Diagnosis at Microcitemico Pediatric Hospital, "A. Cao", Cagliari, Sardinia, Italy;

Aleksandr D. Nozdrachev — Doctor of Biological Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of General Physiology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Saint Petersburg State University" (Saint Petersburg, Russia);

Christoph Neumayer — Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Surgery, Division of Vascular Surgery, Vienna Medical University (Vienna, Austria);

Olga Yu. Olisova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Skin Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Oleg E. Osadchii — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Health Science and Technology, The Faculty of Medicine. Aalborg University, Denmark;

Yuriy I. Pigolkin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Forensic Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Vladimir M. Pokrovskii (honorary editor) — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Human Physiology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Alexey V. Pomortsev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Ray Diagnostics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Vladimir A. Porhanov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology with Thoracic Surgery Course of FAT and PRS at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Valeriy A. Porodenko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Forensic Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Viktor E. Radzinskiy — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Ob-

stetrics and Gynecology of the Medical Faculty at the Federal Autonomous Educational Institution of Higher Education "The Russian University of Peoples' Friendship" (Moscow, Russia);

Andrey N. Redko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Public Health, Healthcare and History of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Philip B. Schoettle — MD, PhD, Professor, Chairman of Orthopedics and Trauma Surgery at Isarklinikum, Munich, Germany;

Fedor V. Semenov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of ENT diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Revaz I. Sepiashvili — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Member of the Georgian Academy of Sciences, Head of the Department of Allergology and Immunology at the Federal Autonomous Educational Institution of Higher Education "The Russian University of Peoples' Friendship" (Moscow, Russia);

Viktoriya A. Shashel — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics N 1 at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Sergey V. Sirak — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Dentistry at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Stavropol State Medical University" of

the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Stavropol, Russia);

Vitaliy V. Skibitskiy — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Aleksandr A. Skoromets — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

Aleksandr A. Slavinskiy — Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Igor' B. Zabolotskikh — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Critical Care Medicine and Transfusiology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Andrey L. Zefirov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Normal Physiology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kazan State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Kazan, Republic of Tatarstan).

EDITORIAL COUNCIL

Chairman

Sergey N. Alekseenko — Doctor of Medical Sciences, Associate professor, Head of the Disease Prevention, Healthy Lifestyle and Epidemiology Department at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia)

Editorial council

Khiyir T. Abdulkherimov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Yekaterinburg, Russia);

Kirill O. Barbukhatty — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Cardiac Surgery and Cardiology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Anatolii T. Bykov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Restorative Medicine, Physio- and Manual Therapy, Therapeutic Exercise and Sports Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sochi, Russia);

Eduard R. Charchyan — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Surgery of Aorta and Aortic Branches at the Federal State Budgetary Scientific Institution "B.V. Petrovskiy Russian Scientific Centre of Surgery" (Moscow, Russia);

Irina L. Cherednik (executive secretary) — Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor at the Department of Human Physiology Department at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Aleksandr F. Chernousov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Surgery № 1 Department of the Faculty of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "I. M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Tatyana V. Gayvoronskaya — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Mikhail L. Gordeev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Research Department of Cardiothoracic Surgery, Head of the Department of Surgical Diseases at the Federal State Budgetary Institution "V.A. Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

Natalya E. Ivanova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Scientific Department at the Federal State Budgetary Institution "A. L. Polenov Russian Scientific Research Neurosurgical Institute" (subsidiary of the FSBI "V.A. Almazov National Medical Research Centre") of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

Angelina S. Kalmykova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Stavropol State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Stavropol, Russia);

Lubov A. Kharitonova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics with the Course of Children Infectious Diseases of the Faculty of Post-Graduate Education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "N. I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Irina I. Kutsenko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Vadim A. Mazurok — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care at the Federal State Budgetary Institution "V.A. Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

Vladimir L. Medvedev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Urology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Grigoriy A. Penzhoyan — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of FAT and PRS of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Aleksandr N. Sencha — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Visual Diagnostics of the Federal State Budgetary Institution "V.I. Kulakov Na-

tional Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Aleksey V. Smirnov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Volgograd State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Volgograd, Russia);

Stepanova Yuliya Aleksandrovna — Doctor of Medicine, Professor of Department of Radiation Diagnostics of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I. M. Sechenov First Moscow State Medical University”, of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia), Academic Secretary of the Federal State Budgetary Institution “Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery”, of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Marina M. Tlish — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Igor A. Tolmachev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Forensic Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “S.M. Kirov Military Medical Academy” of the Ministry of Defense of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

Oleg V. Zayratyants — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia).

Journal publishing history:	The journal has been published since 1920. Reopened in 1993.
Frequency:	Bi-monthly
DOI Prefix:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Mass media registration certificate:	Registered at the Ministry of Press and Information of the Russian Federation under the number № P0382, 18.01.1993.
The cost of one issue:	Free price.
Content distribution terms:	Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License.
Founders:	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation Ministry of Health of the Krasnodar Krai Kommunarov str., 276, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350020, Russian Federation Ministry of Health of the Republic of Adygea Sovetskaya str., 176, Maykop, Republic of Adygea, 385000, Russian Federation
Publisher:	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation
Editorial office:	Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
Circulation:	500 copies.
Printing house:	Printed at BEAN, LCC Barrikad str., 1, building 5, Nizhny Novgorod, 603003
Signed for printing:	17 October 2020

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Алексеев С.Н., Редько А.Н., Чередник И.Л., Веселова Д.В.,
Ковелина Т.А., Никулина Е.Л.

Вклад академической науки в развитие вуза — к 100-летию юбилею
Кубанского государственного медицинского университета 18

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Лазарева Л.А., Азаматова С.А., Кекелия А.Г., Жуган Е.В., Цыпленков Л.В.,
Музаева Б.Р., Элизбарян И.С.

Скрининговые исследования по выявлению нарушений слуха у взрослых
с хронической общесоматической патологией в Республике Адыгея 46

Фендрикова А.В., Скибицкий В.В., Гаркуша Е.С., Чесникова А.И., Стаценко М.Е.

Резистентная артериальная гипертензия: проблемы и возможности
индивидуализированной фармакотерапии 60

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Головко Л.С., Сафроненко А.В., Сухорукова Н.В., Ганцгорн Е.В.

Клинико-фармакологическая оценка факторов риска развития
тромбгеморрагических осложнений у пациентов после тотального
эндопротезирования суставов нижних конечностей 74

Павлюченко И.И., Гусарук Л.Р., Текуцкая Е.Е., Рубцова И.Т.

Распространенность и молекулярно-генетические особенности
буллезного эпидермолиза в популяции жителей Краснодарского края 88

Целуйко К.В., Задорожний А.В., Чуян Е.Н., Раваева М.Ю., Попков В.Л.,
Галенко-Ярошевский П.А. (мл.), Гулевская О.Н.

Влияние новой инъекционной формы Рексода® на процессы
микрорегуляции в коже крыс 100

ОБЗОРЫ

Арчегова З.У., Касум-заде Н.К., Шалина Р.И.

Экстракорпоральное оплодотворение у пациенток после лечения миомы матки различными методами (обзор) ······ 114

Курмангулов А.А., Корчагин Е.Е., Решетникова Ю.С., Головина Н.И., Брынза Н.С.

Цветовые решения навигационных систем как критерий эффективности визуализации современной медицинской организации (обзор) ······ 128

Нассар А.Н.И., Мадай Д.Ю.

Объективная оценка тяжести сочетанной черепно-лицевой травмы (обзор) ······ 144

Петров Ю.А., Купина А.Д., Шаталов А.Е.

Вероятность беременности и родов после рака молочной железы (обзор) ······ 163

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

Осадчий О.Е.

Чем дистанционное обучение отличается от традиционной учебной программы в медицинском образовании? ······ 175

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Бурлуцкая А.В., Савельева Н.В., Таран Н.С.

ANCA-ассоциированный васкулит у подростка 14 лет: клинический случай ······ 184

CONTENTS

EDITORIAL

Sergey N. Alekseenko, Andrey N. Red'ko, Irina L. Cherednik, Dar'ya V. Veselova,
Tat'yana A. Kovelina, Ekaterina L. Nikulina

Contribution of Academic Science to the Development of a University:
to the 100th Anniversary of the Kuban State Medical University ····· 18

ORIGINAL ARTICLES

CLINICAL MEDICINE

Larisa A. Lazareva, Saida A. Azamatova, Anzor G. Kekeliya, Elena V. Zhugan,
Larion V. Tsyplenkov, Berlant R. Muzaeva, Igor S. Elizbaryan

Hearing Impairment Screening in Adults with Chronic General Somatic Pathology
in the Republic of Adygeya ····· 46

Alexandra V. Fendrikova, Vitaliy V. Skibitskiy, Ekaterina S. Garkusha,
Anna I. Chesnikova, Mikhail E. Statsenko

Resistant Arterial Hypertension: Problems and Opportunities for Personalised Drug Therapy ···· 60

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

Lilia S. Golovko, Andrey V. Safronenko, Nataliya V. Sukhorukova, Elena V. Gantsgorn

Clinical And Pharmacological Risk Assessment For Thrombohaemorrhagic Complications
after Total Lower Limb Arthroplasty ····· 74

Ivan I. Pavlyuchenko, Lyubov R. Gusaruk, Elena E. Tekutskaya, Irina T. Rubtsova

Prevalence and Molecular Genetic Features of Epidermolysis Bullosa In Krasnodar Krai ····· 88

Kristina V. Tseluyko, Andrey V. Zadorozhny, Elena N. Chuyan, Marina Y. Ravayeva,
Victor L. Popkov, Pavel A. Galenko-Yaroshevsky (jun.), Olga N. Gulevskaya

Impact of New Rexod® Injection Form on Blood Microcirculation In Rat Skin ····· 100

REVIEWS

- Zalina U. Archegova, Nigyar K. Kasum-zade, Raisa I. Shalina**
In Vitro Fertilisation In Patients with Variant Treatment for Uterine Fibroids (A Review) ····· 114
- Albert A. Kurmangulov, Egor E. Korchagin, Yulia S. Reshetnikova,
Natalya I. Golovina, Natalya S. Brynza**
Colour Solutions In Navigation Support as an Indicator of Visualisation Efficiency
In a Modern Hospital (A Review) ····· 128
- Ameed I. N. Nassar, Dmitrii Yu. Madai**
Scoring Models For The Severity Of Combined Craniofacial Trauma (A Review) ····· 144
- Yuriy A. Petrov, Anastasia D. Kupina, Alexander E. Shatalov**
Pregnancy and Labour Likelihood after Breast Cancer (A Review) ····· 163

TOPICAL ARTICLE

- Oleg E. Osadchii**
What Is the Difference Between Online Learning and Traditional Teaching
In Medical Education? ····· 175

CLINICAL CASE

- Alla V. Burlutskaya, Natalya V. Savelyeva, Natalya S. Taran**
Anca-Associated Vasculitis In a 14 Years-Old Patient: A Clinical Case ····· 184

ВКЛАД АКАДЕМИЧЕСКОЙ НАУКИ В РАЗВИТИЕ ВУЗА — К 100-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ КУБАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

С. Н. Алексеенко, А. Н. Редько, И. Л. Чередник*, Д. В. Веселова,
Т. А. Ковелина, Е. Л. Никулина

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. им. Митрофана Седина, д.4, г. Краснодар, 350063, Россия*

АННОТАЦИЯ

Становление, сохранение и развитие научного потенциала Кубанского государственного медицинского университета основано на тесном взаимодействии вузовской и академической науки. Интеграция с академическими исследованиями создает условия для формирования потенциала научно-педагогических кадров высшей квалификации, повышает значимость изучения фундаментальных наук, а также способствует формированию информационной базы в целях совершенствования научного и образовательного процессов в вузе. На протяжении вековой истории в развитие Кубанского государственного медицинского университета вносили вклад академики и члены-корреспонденты государственных академий наук, обогатившие на определенных этапах науку трудами первостепенного научного значения и принявшие непосредственное участие в формировании ведущих научных школ. Кубанский государственный медицинский университет неизменно получал активную интеллектуальную поддержку со стороны представителей академической науки как при формировании долгосрочных концепций развития вуза, так и в ходе выполнения научных проектов. Сотрудничество с вузом осуществлялось в разных формах и динамичных условиях, порождаемых на отдельных этапах противоречивым общественно-политическим режимом и сложным социально-экономическим контекстом разных исторических эпох. В обозримой перспективе Кубанский государственный медицинский университет при поддержке представителей Российской академии наук (РАН) продолжит реализацию важнейших направлений фундаментальных исследований.

В статье представлена краткая биография 15 академиков и членов-корреспондентов государственных академий наук, внесших весомый вклад в развитие Кубанского государственного медицинского университета, отмечающего в текущем году 100-летний юбилей.

Ключевые слова: академическая наука, Кубанский государственный медицинский университет, развитие вуза

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Алексеенко С.Н., Редько А.Н., Чередник И.Л., Веселова Д.В., Ковелина Т.А., Никулина Е.Л. Вклад академической науки в развитие вуза — к 100-летию юбилею Кубанского государственного медицинского университета. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(5): 18–45. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-18-45>

Поступила 10.07.2020

Принята после доработки 03.09.2020

Опубликована 27.10.2020

CONTRIBUTION OF ACADEMIC SCIENCE TO THE DEVELOPMENT OF A UNIVERSITY: TO THE 100TH ANNIVERSARY OF THE KUBAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

Sergey N. Alekseenko, Andrey N. Red'ko, Irina L. Cherednik*, Dar'ya V. Veselova,
Tat'yana A. Kovelina, Ekaterina L. Nikulina

*Kuban State Medical University,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia*

ABSTRACT

The academic potential of the Kuban State Medical University has been formed as a result of close interaction between university and academic science. Such collaboration encourages the development of highly qualified academic and teaching staff, increases the importance of conducting fundamental studies and forms an information basis for boosting research and educational processes in the university. Over a century, academicians and corresponding members of the Russian Academy of Sciences (RAS) have contributed to the development of the Kuban State Medical University by taking part in fundamental research projects and creating scientific schools. The Kuban State Medical University has received ongoing intellectual support from representatives of academic science both in the formation of long-term developmental strategies and implementation of individual scientific projects. The collaboration between RAS and the university has been carried out under different socio-economic and political conditions. The Kuban State Medical University will continue implementation of fundamental research projects in close interaction with the Russian Academy of Sciences (RAS) in the foreseeable future. This article presents a brief biography of 15 RAS academicians and corresponding members having made a significant contribution to the development of the Kuban State Medical University, which is celebrating its 100th anniversary this year.

Keywords: academic science, Kuban State Medical University, university development

Conflict of interest: the authors declare no conflicts of interest.

For citation: Sergey N. Alekseenko, Andrey N. Red'ko, Irina L. Cherednik, Dar'ya V. Veselova, Tat'yana A. Kovelina, Ekaterina L. Nikulina. Contribution of Academic Science to the Development of a University: to the 100th Anniversary of the Kuban State Medical University. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(5): 18–45. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-18-45>

Submitted 10.07.2020

Revised 03.09.2020

Published 27.10.2020



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

**Кубанский государственный
медицинский университет**

Министерства здравоохранения Российской Федерации



На протяжении 100 лет Кубанский государственный медицинский университет является ведущей кузницей медицинских кадров Краснодарского края и всего Юга России. Бережно сохраняя вековые традиции, вуз идет в ногу со временем и расширяет свою деятельность в перспективных образовательных, научных, клинических направлениях, открывая новые научные познания в соответствии с основными тенденциями современного мира. Университет уделяет особое внимание интеграции науки, образования и инноваций, а также формированию креативной среды, позволяющей максимально развить способности сотрудников и обучающихся. Высокий статус университета сложился благодаря самоотверженному и плодотворному труду всего коллектива, который отличает верность историческому наследию Кубани, высокий профессионализм, творческий подход к делу и смелое новаторство.

Вековая история Кубанского государственного медицинского университета — это невероятное переплетение тысяч человеческих судеб и событий из жизни страны. Даже в период крупномасштабной эвакуации во время Великой Отечественной войны сотрудники не только спасали имущество университета, но и продолжали научную деятельность и обучение студентов, а после в кратчайшие сроки восстановили научно-образовательный процесс. Кубанский государственный медицинский университет позволил огромному числу врачей не толь-

ко получить востребованную профессию, но и открыл двери в большую науку, предоставил широкие возможности для реализации творческого потенциала. Немало высококлассных и конкурентоспособных специалистов, крупных ученых, включая действительных членов и членов-корреспондентов государственных академий наук, а также известных династий врачей зародилось в стенах Кубанского государственного медицинского университета. Преемственность поколений стала залогом динамичного развития университета и воплощением лучших традиций отечественной науки и медицинского образования.

Становление, сохранение и развитие научного потенциала Кубанского государственного медицинского университета основано на тесном взаимодействии вузовской и академической науки. Интеграция академических исследований создает условия для повышения престижности изучения фундаментальных наук, а также способствует формированию информационной базы в целях совершенствования научного и образовательного процессов в вузе. На протяжении всего векового цикла в развитии Кубанского государственного медицинского университета вносили вклад академики и члены-корреспонденты государственных академий наук, обогатившие на определенных этапах науку трудами первостепенного научного значения и принявшие непосредственное участие в формировании ведущих научных школ.

ПЕРИОД СТАНОВЛЕНИЯ ВУЗА

Мельников-Разведенков Николай Федотович

(24.12.1866–20.12.1937)

академик АН УССР, профессор,
первый ректор Кубанского медицинского института



Н. Ф. Мельников-Разведенков — выдающийся российский и советский патологоанатом [1–3], разработчик методов бальзамирования трупных тканей с длительным сохранением нативных свойств, которые легли в основу бальзамирования тела В. И. Ленина. Занимался научными изысканиями в области этиологии, патогенеза и патологической анатомии альвеококкоза, трихинеллеза, актиномикоза центральной нервной системы, описал морфологические особенности некоторых опухолей мозга и желудка, а также рабдомиом сердца. Ряд работ посвящен вопросам патологической анатомии и географического распространения в СССР узелкового периартериита, а также азиатской холеры, сибирской язвы, малярии, туберкулеза, сифилиса.

Научной деятельностью начал заниматься сразу по окончании медицинского факультета Московского университета (1889) на кафедре патологической анатомии. В 1895 году защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицины на тему: «К вопросу об искусственной невосприимчивости к сибирской язве».

В 1895 году за разработанный оригинальный способ бальзамирования трупных тканей, анатомических препаратов с длительным сохранением нативных свойств (прижизненной окраски и формы) получил премию имени Загорского от Военно-Медицинской академии. После публикации за рубежом способ бальзамирования был признан одним из научно-технических достижений конца XIX века.

С 1897 по 1902 год в качестве приват-доцента занимался научной и образовательной деятельностью на кафедре патологической анатомии Московского университета. С 1898 по 1900 год Н. Ф. Мельников-Разведенков находился в заграничной командировке, работал в крупных научных центрах Европы [3].

В начале 1902 года переехал в г. Харьков, заняв должность профессора кафедры патологической анатомии Харьковского университета. Благодаря трудам Н. Ф. Мельникова-Разведенкова кафедра преобразовалась в большой научно-исследовательский центр.

В 1918 году в разгар Гражданской войны приехал в Екатеринодар и служил врачом в миссии Красного Креста.

В 1920 года был приглашен на должность декана медицинского факультета Кубанского университета, где зарекомендовал себя талантливым организатором, стал главным инициатором создания Кубанского медицинского института. Впоследствии, когда медицинский факультет был преобразован в самостоятельный институт, возглавил его и заведовал кафедрой патологической анатомии и судебной медицины. С 1923 года руководил вновь созданной кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии. В 1924 году работал экспертом-консультантом при выполнении бальзамирования тела В. И. Ленина будущими советскими академиками биохимиком Б. И. Збарским и патологоанатомом В. П. Воробьевым. В 1925 году благодаря усилиям

Н. Ф. Мельникова-Разведенкова Кубанский медицинский институт был принят на государственное финансирование и включен в сеть государственных вузов СССР [3].

В 1925 году вернулся в г. Харьков на должность директора основанного им Украинского патологоанатомического института.

В 1926 году инициировал и организовал Украинское общество патологов. В 1927 году получил звание академика АН УССР.

С 1930 года занимал должность заведующего патоморфологическим отделом Украинского института экспериментальной медицины в г. Харькове.

Является автором более 210 научных трудов, в числе которых 2 монографии и 1 пособие к практическому курсу патологической гистологии для студентов.

Награжден золотой медалью Общества патологов Академии наук Российской империи (1897) и двумя премиями академика П. А. Загорского (1897, 1901).

Петров Николай Николаевич

(14.12.1876–02.03.1964),

академик АМН СССР, профессор,
Герой Социалистического Труда,
Заслуженный деятель науки РСФСР



Н. Н. Петров — выдающийся российский и советский хирург, основоположник отечественной онкологии [4, 5], автор первой в России монографии «Общее учение об опухолях» (1912), автор книги «Вопросы хирургической деонтологии» (1944). Он впервые ввел понятие о медицинской деонтологии в отечественную медицинскую литературу.

Изучал вопросы диагностики, лечения и профилактики злокачественных опухолей. Организатор онкологического отделения при Ленинградской многопрофильной больнице им. И. И. Мечникова, которое под его руководством стало первым в СССР Научно-исследовательским институтом онкологии (ныне федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург).

В 1899 году окончил Военно-медицинскую академию. В 1902 году защитил диссертацию на степень

доктора медицины на тему: «Экспериментальные данные к вопросу о бугорчатке суставов в связи с повреждениями». С 1903 по 1905 год стажировался в Пастеровском институте (г. Париж, Франция) в лаборатории лауреата Нобелевской премии И. И. Мечникова. С 1905 года — приват-доцент в Военно-медицинской академии. В 1912 году был избран профессором хирургической клиники Варшавского университета. В 1913 году вернулся в Петербург и возглавил кафедру хирургии Института усовершенствования врачей. Результаты экспериментальных работ Н. Н. Петрова по пересадке костей были отражены в монографии «Свободная пластика костей» (1912) [6].

В 1914 году после начала Первой мировой войны призван на фронт в качестве консультанта-хирурга фронтовых и тыловых госпиталей. Полученный опыт лег в основу монографии «Лечение инфицированных ран на войне» (1915). Данный труд являлся базовым пособием для всех военно-полевых хирургов и оставался актуальным и в годы Второй мировой войны.

В 1917 году приехал на Кубань, вступил в ряды 9-й Кубанской красной армии военным врачом-хирургом и консультантом госпиталей.

В 1920 году Н.Н. Петров стал одним из основателей медицинского факультета Кубанского государственного университета, создал и возглавил в нем кафедру госпитальной хирургии. В 1921 году в журнале «Кубанский научно-медицинский вестник» Н.Н. Петровым была опубликована первая работа по медицинской этике и деонтологии, заложившая основу отечественной медицинской деонтологии — «Попытка физико-биологического обоснования морали». В дальнейшем именно эта публикация легла в основу его монографии «Вопросы хирургической деонтологии». Н.Н. Петров выделил медицинскую деонтологию как самостоятельную дисциплину врачебной этики, обозначив важность соблюдения медицинским персоналом норм морали при общении с пациентами.

В 1921 году Н.Н. Петров вернулся в Петроград, заняв должность заведующего кафедрой хирургии в Ленинградском государственном институте для усовершенствования врачей, совмещая ее с обязанностями руководителя кафедры госпитальной хирургии 1-го Ленинградского медицинского института. С 1927 по 1942 год возглавлял Научно-практический онкологический институт

(г. Ленинград). В 1932 году опубликовал первое руководство в стране «О злокачественных опухолях» [6].

В 1938 году Н.Н. Петров организовал в г. Сухуми лабораторию по изучению экспериментального рака, в которой было доказано канцерогенное действие солнечного света, мышьяка и индола на развитие злокачественных новообразований у млекопитающих.

С 1939 года — член-корреспондент АН СССР, с 1944-го — академик Академии медицинских наук СССР.

Н.Н. Петров является автором более 400 научных работ.

Заслуженный деятель науки РСФСР (1935), лауреат Сталинской премии второй степени (1942) — за научные работы по онкологии и хирургии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, лауреат Ленинской премии (1963) — за цикл работ в области экспериментальной и клинической онкологии, лауреат премии имени И.И. Мечникова (1951).

Удостоен звания Герой Социалистического Труда (1957), награжден четырьмя орденами Ленина (1942, 1947, 1953, 1957), двумя орденами Трудового Красного Знамени (1935, 1945).

Смирнов Александр Иванович

(10.09.1887–11.05.1976)

член-корреспондент АМН СССР, профессор,
Заслуженный деятель науки РСФСР, полковник медицинской службы



А.И. Смирнов — видный советский физиолог, крупный организатор здравоохранения и медицинской науки [7]. Впервые обнаружил тормозящее действие коры головного мозга на центральный тонус блуждающих нервов, а также на дыхательный и желудочно-секреторный центры продолговатого мозга. Установил влияние

возбуждения дыхательного центра на функциональное состояние ЦНС, показал роль взаимодействия блуждающего и симпатических нервов в регуляции деятельности сердца. А.И. Смирновым было сформулировано представление об охранительной роли тонуса центров блуждающих нервов, обеспечивающего благоприятное

влияние на сердце, выносливость миокарда при физических нагрузках и предупреждающее нарушение сердечного ритма [8]. Инициатор изучения распространения эндемического зоба на Кубани и в прилегающих республиках (Карачай, Кабардино-Балкария), один из разработчиков комплексной государственной программы профилактики этих заболеваний [7, 8].

В 1914 году окончил естественное отделение физико-математического факультета Петербургского университета. Научную деятельность начал в лаборатории великого физиолога, лауреата Нобелевской премии И. П. Павлова.

В октябре 1919 года, в разгар Гражданской войны, приехал на Кубань, получив приглашение работать в должности профессора кафедры физиологии животных сельскохозяйственного факультета Кубанского политехнического института [8].

С 1920 года, с момента открытия медицинского факультета Кубанского университета, А. И. Смирнов работал в должности профессора. В 1921 году медицинский факультет был преобразован в Кубанский медицинский институт (КМИ), где Александр Иванович продолжил читать лекции по физиологии. Одновременно с преподавательской деятельностью он становится студентом КМИ. В 1925 году получил высшее медицинское образование, будучи на тот момент заведующим кафедрой нормальной физиологии [8].

С ноября 1924 года назначен на должность профессора кафедры физиологии животных Кубанского сельскохозяйственного института, став преподавателем физиологии в двух ведущих вузах Кубани.

С 1932 года, получив предложение руководить кафедрой нормальной физиологии в 4-м Московском медицинском институте (с 1950 г. — Рязанский медицинский институт им. академика И. П. Павлова), переехал в г. Москву, где и работал вплоть до 1941 года.

В 1942 году как патриот своей Родины Александр Иванович вступает добровольцем в ряды Красной Армии, служит начальником госпиталя на Брянском фронте, затем на Северо-Западном фронте. В 1944 году организовал и возглавил Центральный научно-исследовательский клинический госпиталь Советской Армии.

В 1950 году стал членом-корреспондентом АМН СССР и руководил физиологической группой при АМН ССР.

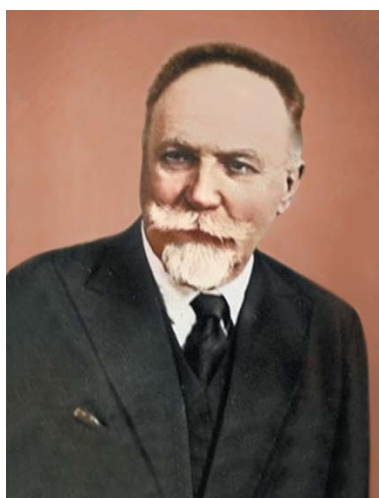
С 1952 по 1956 год являлся начальником кафедры военной физиологии на военном факультете при Центральном институте усовершенствования врачей.

Награжден орденом Красной Звезды (1945) за вклад в область экспериментальной физиологии, удостоен звания заслуженного деятеля науки РСФСР (1946). В 1972 году на XII съезде физиологов Советского Союза А. И. Смирнов был избран почетным членом Всесоюзного общества физиологов имени И. П. Павлова.

Сперанский Георгий Несторович

(07.02.1873–14.01.1969)

академик АМН СССР, профессор,
Герой Социалистического Труда, Заслуженный деятель науки РСФСР



Г. Н. Сперанский — яркий представитель российской и советской педиатрии, один из основоположников системы охраны материнства и детства в СССР [9]. Внес огромный вклад

в организацию неонатологической службы в стране и развитие учения о новорожденном ребенке. Под его руководством разрабатывались методы лечения сепсиса, болезней органов

дыхания, желудочно-кишечного тракта, рахита и экссудативного (аллергического) диатеза новорожденных. Исследования Г.Н. Сперанского по физиологии и патологии раннего детского возраста, вопросам ухода, закаливания и воспитания ребенка способствовали снижению заболеваемости и смертности детей.

В 1898 году окончил медицинский факультет Московского университета. Врачебную и научную деятельность начал в Детской Хлудовской больнице (г. Москва) под руководством основателя русской педиатрической школы Н.Ф. Филатова. В 1910 году на благотворительные средства открыл и возглавил первое в России учреждение больничного типа для детей от рождения до двух лет.

Во время Гражданской войны (1919 год) переехал в г. Майкоп и работал до августа 1920 года заведующим школьно-санитарным подотделом здраводела местного Революционного комитета. В 1920 году командирован в г. Краснодар для работы руководителем регионального отдела охраны материнства и младенчества Наркомата здравоохранения РСФСР и был приглашен на должность профессора медицинского факультета Кубанского университета. В 1921 году медицинский факультет был преобразован в Кубанский медицинский институт, где Г.Н. Сперанскому было поручено создать и возглавить кафедру детских болезней [10].

В 1922 основал «Журнал по изучению раннего детского возраста» (ныне — журнал «Педиатрия») и руководил его редколлегией на протяжении всей жизни.

В 1923 году возглавил только что открытый Государственный научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества (ныне Научно-исследовательский институт педиатрии, г. Москва).

С 1931 года — заведующий кафедрой болезней детей раннего возраста при вновь организованном в Москве Институте усовершенствования врачей. В 1938 году был избран председателем Всесоюзного общества детских врачей.

С октября 1942 по 1951 год — директор НИИ педиатрии и одновременно заведовал кафедрой педиатрии Центрального института усовершенствования врачей в Москве до 1962 года.

С 1943 года — член-корреспондент АН СССР, с 1944-го — академик АМН СССР.

Является автором более 200 научных работ. Многие из них переведены в ряде европейских стран и долгое время считались одними из самых авторитетных научно-практических руководств.

Г.Н. Сперанский был почетным членом Педиатрического научного общества им. Пуркинье в Чехословакии, почетным членом научных обществ педиатров Болгарии и Польши [9].

Заслуженный деятель науки РСФСР (1934), лауреат Ленинской премии (посмертно, 1970).

Удостоен звания Герой Социалистического Труда (1957), награжден четырьмя орденами Ленина (1942, 1947, 1951, 1957), двумя орденами Трудового Красного Знамени (1945, 1963).



Вид здания Кубанского государственного медицинского университета на этапе становления вуза.

ПЕРИОД ПОСЛЕ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ

Шалимов Александр Алексеевич

(20.01.1918–28.02.2006)

академик АН УССР, профессор,
Герой Социалистического Труда, Заслуженный врач РСФСР,
Заслуженный деятель науки УССР



А.А. Шалимов — авторитетный советский и украинский хирург [11], автор более 110 хирургических инструментов и изобретений, методик операций на пищеводе, органосохраняющих операций на желудке и двенадцатиперстной кишке. Разработал методики операций на органах панкреатодуоденальной зоны, хирургических и микрохирургических вмешательств на сосудах и желчных протоках, операций на пищеводе, легких, средостении и печени, методы оперативного вмешательства на аорте, магистральных сосудах и сердце. А.А. Шалимов был первым врачом в УССР, успешно осуществившим пересадку поджелудочной железы больному сахарным диабетом. В общей сложности А.А. Шалимов провел более 40 000 операций.

В 1936 году поступил на лечебный факультет Кубанского медицинского института имени Красной Армии. В 1941 году, стремясь уйти на фронт, окончил институт, сдав выпускные экзамены досрочно. Был командирован врачом в одну из участковых больниц Кубани.

В ноябре 1941 года был направлен на работу в должности главного врача и врача-хирурга Нерчинско-Заводской больницы Читинской области.

С 1944 года работал заведующим хирургическим отделением и главным врачом Петровско-Забайкальской межрайонной больницы Читинской области.

С 1946 по 1949 год заведовал хирургическим отделением Брянской областной больницы.

В 1949 году был назначен главным хирургом Орловского областного отдела здравоохранения, а в 1953 году переведен на должность главного хирурга Брянского отдела здравоохранения.

В 1955 году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Образование искусственного пищевода при рубцовой непроходимости», а в 1958 году защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему: «Хирургическое лечение рака головки поджелудочной железы и фатерова сосочка».

С 1959 по 1965 год работал заведующим кафедрой торакальной хирургии с курсом анестезиологии Харьковского института усовершенствования врачей МЗ СССР.

В 1965 году был назначен директором Украинского НИИ переливания крови и неотложной хирургии, который по его инициативе преобразован в Харьковский НИИ общей и неотложной хирургии [11].

С 1970 года заведовал кафедрой хирургии Киевского института усовершенствования врачей.

С 1971 по 1972 год руководил в г. Киеве НИИ гематологии и переливания крови.

С 1972 года Александр Алексеевич занимал должность директора Киевского НИИ клинической и экспериментальной хирургии Министерства здравоохранения УССР. В 1988 году удостоен звания почетного директора Киевского НИИ

клинической и экспериментальной хирургии Министерства здравоохранения УССР.

С 1978 года — действительный член АН УССР, академик АМН Украины (1993 год). Является автором более 830 научных работ, посвященных хирургии органов пищеварения, сердечно-сосудистой системы и онкологии.

Удостоен звания Героя Социалистического Труда (1982). Награжден двумя орденами Ленина (1966, 1982), двумя орденами Трудового Красного Знамени (1961, 1971), орденом Октябрьской Революции (1976). Награжден орде-

нами «За заслуги» I (1999), II (1998) и III (1996) степеней, медалью «За трудовую доблесть». Дважды лауреат Государственной премией Украинской ССР (1977, 1985), Государственной премии СССР (1985). Удостоен звания почетный гражданин г. Киева и г. Харькова. Отмечен почетным дипломом Кембриджского университета за достижения в медицине XX столетия (1997). Решением Международной палаты Американского биографического института дважды удостоен звания «Человек года» (1997, 2003), на XXII сессии ЮНЕСКО в 1998 году назван «Человек планеты».

Дроздов Сергей Григорьевич

(24.06.1929–03.11.2016)

академик РАН, лауреат Государственной премии Российской Федерации,
Заслуженный деятель науки Российской Федерации



Сергей Григорьевич Дроздов — блестящий советский и российский вирусолог, ученый с мировым именем, занимался исследованиями в области этиологии, эпидемиологии и молекулярной биологии полиомиелита [12]. Его научные труды легли в основу разработки стратегии применения живой вакцины в СССР и способствовали полной ликвидации полиомиелита в России. Усовершенствовал вакцину и сконструировал новые тест-системы для выявления клещевого энцефалита. Выделил вирус Конго-крымской геморрагической лихорадки, что позволило охарактеризовать его антигенные, физико-химические и морфологические свойства (1967). Штамм «Дроздов», стал известным прототипным штаммом вируса Конго-крымской геморрагической лихорадки для дальнейших экспериментальных исследований в СССР и за рубежом. Под руководством С.Г. Дроздова обнаружены и изучены новые природные очаги геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России, в частно-

сти в Краснодарском крае. Данные исследования стали основой разработки технологии изготовления инактивированной вакцины и развития производства диагностических препаратов против геморрагической лихорадки с почечным синдромом. В 1978 году С.Г. Дроздов совместно с коллегами впервые осуществил прямое выделение и пассирование ротавируса человека в культуре клеток почек зеленых мартышек, положив начало многолетней комплексной программе исследований ротавирусных гастроэнтеритов.

Сергей Григорьевич Дроздов родился 24 июня 1929 г. в г. Уральске Северо-Казахстанской области. Окончил в 1952 году Кубанский медицинский институт им. Красной Армии. С 1952 по 1955 год обучался в аспирантуре Института вирусологии им. Д. И. Ивановского (г. Москва). Защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (1956) на тему: «Молочная двухволновая лихорадка в Московской области.

Материалы этиологического и эпидемиологического изучения очага» под руководством всемирно признанного специалиста, одного из основателей отечественной вирусологической школы, талантливого организатора здравоохранения академика АМН СССР М.П. Чумакова.

С 1955 года С.Г. Дроздов работал в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР (позднее Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова, г. Москва). Прошел путь от младшего научного сотрудника, руководителя лаборатории эпидемиологии полиомиелита до директора учреждения. С 1972 по 2006 год С.Г. Дроздов возглавлял Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов Академии медицинских наук СССР.

В 1965 году защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему: «Эпидемиологическая эффективность массовых прививок живой вакциной против полиомиелита».

С 1965 по 1971 год работал сотрудником Отдела вирусных болезней в штаб-квартире ВОЗ (г. Женева, Швейцария), где усовершенствовал и развил программу глобального эпидемиологического надзора за полиомиелитом.

С 2013 года — академик РАН, с 1984 года — академик АМН СССР.

Автор более 350 научных работ, в том числе 12 монографий. Лауреат премии Совета Министров СССР, Государственной премии Российской Федерации (1997), награжден двумя орденами Трудового Красного Знамени и орденом «За заслуги перед Отечеством» III степени (1999). За выполнение Глобальной программы ликвидации полиомиелита награжден нагрудным знаком и отмечен благодарностью ВОЗ (2002). За цикл работ «Разработка научных основ массовой профилактики и ликвидации полиомиелита» удостоен премии имени М.П. Чумакова за лучшую работу в области медицинской вирусологии (2003). В 2004 году присвоено звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

Шандала Михаил Георгиевич

(10.07.1928–18.05.2019)

академик РАН, профессор, Заслуженный деятель науки УССР



М.Г. Шандала — маститый советский и российский гигиенист, организатор медицинской науки [13]. Научная деятельность была посвящена главным образом гигиене окружающей среды. Разрабатывал проблемы биологического действия и гигиенического значения ряда физических факторов внешней среды. Занимался вопросами изучения кониозогенного действия цементной пыли, что способствовало признанию цементных силикатозов как отдельной нозологической формы легочной патологии. Доказал неблагоприятное действие на организм высокоионизированного воздуха и обосновал

необходимость осуществления гигиенического нормирования аэроионизации в закрытых помещениях. Изучал биологическое действие и гигиеническое значение электромагнитных полей (ЭМП) разных частотных диапазонов по 5 направлениям: мониторинг уровней и динамики ЭМП в окружающей среде, установление характера и степени их биологического неблагоприятного действия на организм человека, обоснование гигиенических нормативов ЭМП различных частот, разработка и внедрение комплексных технических, технологических, планировочных и иных мероприятий по ограничению

облучения людей до допустимых уровней. Занимался вопросами оценки эффективности и гигиенической безопасности обеззараживающего действия различных физических, химических и биологических агентов, разработкой новых и совершенствованием существующих дезинфекционных средств [14].

Внес значительный вклад в научное обеспечение гигиенических мероприятий при ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (с апреля 1986-го и в последующие годы) и неоднократно лично участвовал в выездах на Чернобыльскую АЭС.

Родился в г. Краснодаре в 1928 году. В 1947 году окончил среднюю школу № 28 г. Краснодара с золотой медалью. Был принят в Московский авиационный институт (1947), но в связи с тяжелым материальным положением в том же году вернулся в г. Краснодар и был зачислен на лечебный факультет Кубанского медицинского института. На IV–V курсах был сталинским стипендиатом. Окончил институт в 1952 году с отличием.

В 1952–1955 годах М. Г. Шандала — аспирант, в 1955–1956 годах — ассистент кафедры общей гигиены Кубанского медицинского института. Под руководством профессора Филиппа Харитоновича Чехлатого защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Пылевой фактор и состояние здоровья рабочих на Новороссийских цементных заводах» (1957).

М. Г. Шандала почитал своим учителем в науке доктора медицинских наук, профессора Ф. Х. Чехлатого (1894–1966), который до Великой Отечественной войны был директором донецкого Института гигиены труда и профзаболеваний Минздрава УССР, а в годы Великой Отечественной войны — заместителем начальника Главного санитарно-эпидемиологического управления Народного комиссариата здравоохранения СССР. С 1950 года Ф. Х. Чехлатый, заведующий кафедрой общей гигиены и ректор Кубанского медицинского института, увлек перспективного выпускника научной работой по гигиене [13, 14].

После отъезда Ф. Х. Чехлатого в г. Днепропетровск Михаил Георгиевич Шандала в 1957 году перевелся в Днепропетровский медицинский институт, где прошел путь от ассистента до заведующего кафедрой общей гигиены (1967). В 1968 году защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук

на тему: «Ионизация воздушной среды как гигиенический фактор в черной металлургии».

В 1971 году занимал должность директора Киевского НИИ общей и коммунальной гигиены имени А. Н. Марзеева, по совместительству работая заведующим кафедрой коммунальной гигиены Киевского государственного института дополнительного усовершенствования врачей.

С 1975 по 1990 год по линии Минздрава СССР возглавлял от СССР советско-американское сотрудничество по охране и оздоровлению окружающей среды в области электромагнитобиологии и гигиены.

С 1989 по 1990 год занимал должность директора Республиканского научного гигиенического центра Минздрава УССР, впоследствии до 2002 года занимал должность советника.

С 1991 года был назначен директором НИИ дезинфектологии Роспотребнадзора (г. Москва).

С 1994 года в течение пятнадцати лет возглавлял созданную по его инициативе кафедру дезинфектологии последипломного профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, с 2009 по 2019 год занимал должность профессора кафедры.

С 1996 по 2013 год в НИИ дезинфектологии Роспотребнадзора возглавлял отдел научных основ безопасности дезинфекционных средств и руководил отделом по сертификации дезинфекционных средств Госстандарта России (г. Москва).

С 2013 года — академик РАН, с 1992 года — действительный член РАМН, академик АМН СССР (1986), член-корреспондент АМН СССР (1978).

Является автором более 500 научных работ, в том числе 20 монографий и руководств для врачей и гигиенистов.

Награжден орденом Трудового Красного Знамени (1971), орденом Октябрьской Революции (1976), орденом Дружбы народов (1986), орденом Почета (2004), медалью имени И. П. Павлова «За развитие медицины и здравоохранения» (РАЕН), медалью имени И. И. Мечникова «За практический вклад в укрепление здоровья нации» (РАЕН), медалью академика А. П. Шичковой «За вклад в развитие гигиенической науки», двумя серебряными медалями ВДНХ СССР, а также премией имени Ф. Г. Кроткова (РАМН) и премией имени В. А. Рязанова (РАМН).

Лапин Борис Аркадьевич

(10.08.1921–30.04.2020)

академик РАН, профессор,
лауреат Государственной премии Российской Федерации,
Почетный профессор Кубанского государственного медицинского университета



Б.А. Лапин — выдающийся советский и российский ученый, организатор медицинской науки, основоположник отечественной медицинской приматологии, специалист в области патологической анатомии и радиологии [15, 16]. Новатор в области космической биологии, инициатор и участник проекта космических полетов обезьян на биоспутниках по программе «БИОН». В результате изучения им вирус-ассоциированных новообразований кроветворной системы приматов была получена уникальная модель вирусного гемобластоза, выделены и охарактеризованы ассоциированные с ним Т-лимфотропный ретровирус H (S)TLV-1 и ДНК-содержащие ВЭБ-подобные вирусы герпеса. Сформулировал положение о существовании семейства онкогенных В- и Т-клеточных лимфотропных вирусов, распространенных среди разнообразных представителей отряда приматов, и создал исследовательскую базу для моделирования болезней человека у обезьян.

С началом Великой Отечественной войны в составе воздушно-десантной бригады участвовал в боях на различных фронтах.

В 1949 году с отличием окончил 2-й Московский медицинский институт. В 1953 году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Особенности кровообращения в сердце при грудной жабе. К механизму развития инфаркта миокарда (рентгенографическое и гистотопографическое исследование)».

В 1953 году был направлен научным сотрудником в Медико-биологическую станцию АМН

СССР (г. Сухуми). В том же году назначен заместителем директора по научной работе и одновременно заведующим лабораторией.

В 1960 году защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему: «Материалы к сравнительной патологии обезьян». С 1962 по 1964 год проводил исследования совместно с академиком Л.А. Зильбером. В результате этих экспериментов была установлена высокая чувствительность различных видов обезьян к онкогенному вирусу куриной саркомы Рауса, показана его способность не только преодолевать видовые и классовые барьеры, но и вызывать опухоли у различных видов приматов [16].

С 1969 года являлся председателем Комиссии по приматам при Президиуме Академии медицинских наук.

С 1953 по 1992 год Б.А. Лапин являлся директором Научно-исследовательского института экспериментальной патологии и терапии АМН СССР, а с 1992 года — основателем ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», на посту директора которого он проработал 21 год.

С 2013 года — академик РАН, с 1992 года — действительный член РАМН, академик АМН СССР (1974).

Б.А. Лапиным создана научная школа в области приматологии, сравнительной патологии и онковирусологии. Под его руководством защищено 18 докторских и 37 кандидатских диссертаций. Является автором более 700 публикаций, в том числе 10 монографий и 8 патентов РФ.

Награжден орденами Отечественной войны II, I степени (1946, 1985), орденами Трудового Красного Знамени (1961, 1976), является заслуженным деятелем науки Грузинской ССР (1973). За участие в создании биологических программ по линии «БИОН» был награжден медалями имени Ю. А. Гагарина и С. П. Королева и орденом Ленина (1981). Награжден премией АМН СССР по вирусологии имени В. Д. Тимакова за открытие и исследование нового онкогенного вируса герпеса (1983). За выдающиеся общественные и профессиональные достижения Американский биографический институт присвоил Б. А. Лапину звание «Человек года» (1995). Лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники (1996). Б. А. Лапин был награжден орденом «За заслуги перед Отечеством» III степени (1996). Кембриджским международным биографическим центром за большой вклад в медицину ему было присвоено звание «Международный ученый года», за заслуги в развитии науки и экономики России награжден почетным знаком Российской академии естественных наук

(2001). Лауреат Государственной премии Российской Федерации в области науки и техники, награжден орденом Почета (2002). За фундаментальные исследования в области патологии был награжден дипломом и медалью имени Р. Вирхова Европейской академии естественных наук (2003). За серию работ «Использование приматов в медико-биологических исследованиях» награжден золотой медалью имени И. В. Давыдовского (2017). Б. А. Лапин являлся почетным членом таких организаций, как Германская академия естествоиспытателей «Leopoldina», Нью-Йоркская академия наук (1983), Венгерское общество микробиологов (1983), Российское общество патологов (1953), Международное приматологическое общество (1985), Общество приматологов США (1965), Национальное географическое общество США (1997), Американская ассоциация прогресса науки (2001). Он избирался вице-президентом (1977–1979) и президентом (1979–1981) Международной ассоциации по сравнительному изучению лейкозов и родственных заболеваний.



Современный вид здания Кубанского государственного медицинского университета.

НОВЕЙШАЯ ИСТОРИЯ РОССИИ

Порханов Владимир Алексеевич

(родился 25.04.1947)

академик РАН, профессор,
Герой Труда Российской Федерации,
Заслуженный врач Российской Федерации,
Почетный гражданин Краснодара



В.А. Порханов — одаренный торакальный хирург и уникальный организатор медицинской науки и здравоохранения [17]. Ведущий специалист России в области торакальной хирургии, торакальной онкологии и фтизиохирургии. Разработал ряд оригинальных методик трахео- и бронхопластических операций, открытых операций в сочетании с малоинвазивными видеоторакоскопическими, а также методики комплексного лечения рака легкого. Предложил и внедрил в практику технологию симультанного хирургического лечения больных с патологией легких и сердца в условиях искусственного кровообращения. Внес крупный вклад в исследование и разработку новых методов лечения и диагностики заболеваний органов грудной клетки, в решение теоретических и практических проблем организации оказания высокотехнологичной и специализированной медицинской помощи больным южного региона РФ [18].

В 1965 году поступил на лечебный факультет Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, в 1969 году перевелся на лечебный факультет Кубанского государственного медицинского института, который окончил в 1971 году.

С 1971 года работал ординатором, а впоследствии врачом-хирургом легочно-хирургического отделения Краснодарского краевого противотуберкулезного диспансера, а с 1975 года — врачом-хирургом больницы скорой медицинской помощи г. Краснодара.

С 1980 по 1988 год заведовал легочно-хирургическим отделением Краснодарского краевого противотуберкулезного диспансера.

В 1986 году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Повышение эффективности одномоментных резекций легких из трансстерального доступа у больных туберкулезом».

С 1989 по 2002 год работал в Городской больнице № 2 г. Краснодара, где организовал и возглавил торакальное отделение.

В 1997 году защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему: «Торакоскопическая и видеоконтролируемая торакальная хирургия легких и средостения». В том же году занял должность заведующего кафедрой онкологии Кубанского медицинского института.

В 2002 году был назначен главным врачом государственного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 4 — Центр грудной хирургии».

С 2004 года и по настоящее время является главным врачом государственного бюджетного учреждения здравоохранения «НИИ — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, которое под его руководством превратилось в ведущий российский научно-исследовательский центр.

Научные интересы и организаторские способности Владимира Алексеевича Порханова позволили создать уникальную разноплановую школу торакальной хирургии. В.А. Порханов — автор 350 научных работ в ведущих отечественных и зарубежных изданиях, из них 7 монографий и 1 учебника. Под его научным руководством защищено 15 кандидатских и 11 докторских диссертаций.

Награжден медалью «За выдающийся вклад в развитие Кубани» I степени (2000), орденом Почета (2000), национальной премией в области медицины «Призвание» (2002) в номинации «За уникальную операцию, спасшую жизнь больного», медалью «Герой труда Кубани» (2003), медалью имени П. Эрлиха (2004), премией имени А. Н. Бакулева (2005), удостоен звания «Почетный гражданин Краснодара» (2003). Награжден орденами «За заслуги перед Отечеством» IV и III степени (2007, 2012), орденом имени Гиппократ (2009), премией Правительства Российской Федерации в области науки и техники «За разработку и внедрение в практику здравоохранения инновационных научно-технологических и организационных решений по повышению эффективности трансплантации сердца» (2014), Почетной грамотой Совета Федерации Федерального собрания Российской

Федерации (2016), медалью «Слава Адыгеи» (2016), медалью «За заслуги в неотложной медицине» (2016), Государственной премией Российской Федерации за научное обоснование и внедрение в клиническую практику новой концепции снижения заболеваемости и смертности у пациентов со стенокардическими заболеваниями трахеи (2019). Удостоен звания «Герой Труда Российской Федерации» (2017) [17, 18].

Избирался депутатом Законодательного собрания Краснодарского края 5-го созыва (2012–2017), членом Общественной палаты Государственной Думы Российской Федерации 3-го (2010–2012) и 4-го состава (2012–2014), в которой являлся членом Комиссии по охране здоровья, экологии, развитию физической культуры и спорта и Комиссии по контролю за реформой и модернизацией системы здравоохранения и демографии.

В.А. Порханов является членом Европейского общества торакальной хирургии, Европейского общества кардиоторакальной хирургии, проблемной комиссии «Торакальная хирургия» РАН, Международной ассоциации по изучению лечения рака легкого, председателем диссертационного совета Д 208.038.01 при Кубанском государственном медицинском университете, главным торакальным хирургом Краснодарского края.

Гинтер Евгений Константинович

(родился 12.01.1940)

академик РАН, профессор,
Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный деятель науки Республики Адыгея,
Почетный академик Башкирской Академии наук,
Почетный профессор Кубанского государственного медицинского университета



Е.К. Гинтер является одним из ведущих специалистов в области генетики и эпидемиологии наследственных болезней в популяциях СССР и России [19]. При его непосредственном участии картированы и идентифицированы новые

гены: врожденной катаракты, ладонно-подошвенного гиперкератоза, наследственного ожирения, семейного гипотрихоза, изучен спектр мутаций в гене муковисцидоза, разработан протокол ДНК-диагностики данных заболева-

ний. Под руководством Е.К. Гинтера выполнен комплекс работ по генетике частых хронических заболеваний: сахарного диабета, язвенной болезни бронхиальной астмы и некоторых других. Также под его руководством создана генетико-математическая модель для оценки повторного риска перечисленных заболеваний.

Е.К. Гинтер является автором более 450 научных публикаций в ведущих научных изданиях в России и за рубежом. Является автором и соавтором 5 монографий и учебника «Медицинская генетика». Под руководством Е.К. Гинтера подготовлено 14 докторов наук и более 30 кандидатов наук.

В 1956 году поступил на лечебный факультет Кубанского медицинского института им. Красной Армии, который окончил с отличием в 1962 году.

С 1962 года обучался в аспирантуре Института медицинской радиологии АМН СССР в Обнинске и в 1966 году защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Изучение патогенеза аномалий скелета конечностей у мышей мутантной линии brachipodism-H». В 1976 году защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора биологических наук на тему: «Детерминация имажинальных дисков дрозофилы и ее генетическая регуляция».

С 1972 года работает в Институте медицинской генетики АМН СССР (теперь — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»), прошел путь от старшего научного сотрудника, заведующего лабораторией генетики наследственных заболе-

ваний до директора центра (2004–2015). В настоящее время — научный руководитель ФГБНУ «Медико-генетический научный центр». В течение многих лет руководил сотрудничающим с ВОЗ Центром по профилактике наследственных болезней, неоднократно участвовал в рабочих совещаниях ВОЗ в качестве эксперта.

Академик РАН (2013), академик РАМН с 2002 года, член-корреспондент РАМН с 1993 года.

Е.К. Гинтер является председателем диссертационного совета по генетике Д.001.016.01 при Медико-генетическом научном центре.

С 2008 по 2018 год являлся заведующим кафедрой медицинской генетики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. В настоящее время продолжает оставаться профессором этой кафедры.

Е.К. Гинтер — главный редактор журнала «Медицинская генетика», член редакционной коллегии журнала «Генетика» и ряда других научных журналов.

Награжден орденом «Знак Почета» и орденом Дружбы (1986).

В 2000 году за цикл работ «Эпидемиология наследственных болезней в некоторых популяциях России» в составе авторского коллектива награжден премией имени С.Н. Давиденкова РАМН за лучшую научную работу по медицинской генетике.

Кубанова Анна Алексеевна

(02.09 1948–16.05.2019)

академик РАН, профессор,
Заслуженный деятель науки Российской Федерации



А.А. Кубанова — выдающийся российский дерматовенеролог и крупный организатор здравоохранения [20]. С именем Анны Алексеевны

связано развитие нового научного направления в дерматовенерологии: создание и оптимизация современных высокотехнологичных методов

диагностики и лечения больных распространенными дерматозами на основании молекулярно-биологических, иммуногистохимических исследований. Под ее руководством сформированы клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи больным дерматозами и инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), а также программы эпидемиологических исследований по распространенности ИППП с созданием системы мониторинга и прогнозирования распространения возбудителей ИППП. Разработана RU-GASP — система контроля и мониторинга за динамикой уровня антибиотикорезистентности возбудителей ИППП. Автор широкого спектра методов прогнозирования терапевтического ответа на применение генно-инженерных препаратов у больных псориазом и методов определения безопасности и эффективности данной терапии [20].

В 1966 году поступила в Кубанский медицинский институт имени Красной Армии. После окончания второго курса перевелась во Второй Московский ордена Ленина государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова (Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова), который окончила в 1972 году. В 1980 году защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Нарушения метаболизма катехоламинов и гистидина у больных зудящими дерматозами и их терапевтическая коррекция». В 1987 году защитила диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему: «Значение нарушений иммунологической реактивности, состояния уровня циклических нуклеотидов и простагландинов в патогенезе и клинике истинной экземы и их терапевтическая коррекция» [20].

С 1972 года работала ассистентом, а впоследствии и профессором кафедры кожных и венерических болезней лечебного факультета 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова.

С 1988 года трудовая деятельность А.А. Кубановой неизменно связана с одним учреждением. А.А. Кубанова работала заведующей отделением клинической дерматологии, заместителем директора по лечебной работе Центрального научно-исследовательского кожно-венерологического института Министерства здравоохранения СССР, заместителем директора по научной работе Центрального научно-исследовательского кожно-венерологического института Министерства здравоохранения Российской Федерации. В 1999 году была назначена директором ГУ «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Министерст-

ва здравоохранения Российской Федерации». В течение 20 лет Анна Алексеевна возглавляла Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздрава России, являющийся ведущим учреждением страны в области дерматовенерологии.

С 2009 года руководила кафедрой дерматовенерологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова.

Автор более 200 научных работ, включая 10 монографий, 25 методических рекомендаций, свыше 10 изобретений, посвященных актуальным проблемам дерматовенерологии. Под ее руководством подготовлена целая плеяда кандидатов и докторов наук.

В 1997 году А.А. Кубанова была избрана членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук, в 2004 году — действительным членом (академиком) Российской академии медицинских наук (с 2013 года — академик РАН). Принимала активное участие в работе Российской академии наук, являясь членом Президиума Российской академии медицинских наук, заместителем академика-секретаря, руководителем секции клинической медицины, членом бюро Отделения медицинских наук РАН.

С 1996 года — Главный внештатный дерматовенеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации, с 2010 года — Главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации.

На протяжении многих лет А.А. Кубанова являлась членом Экспертного совета ВАК Минобрнауки России, председателем профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальностям «дерматовенерология» и «косметология», председателем Диссертационного совета 208.115.01 при ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, главным редактором научно-практического журнала «Вестник дерматологии и венерологии», президентом общероссийской общественной организации «Российское общество дерматовенерологов и косметологов» [20].

За заслуги перед отечественным здравоохранением А.А. Кубанова отмечена многими государственными наградами: орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени (2008), «В память 850-летия Москвы» (1997), знаком «Отличник здравоохранения» (1998), медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2003).

Удостоена звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации» (2003). Награждена Почетной грамотой Минздравсоцразвития России за значительный вклад в реализацию социальной политики в сфере здравоохранения (2010).

Анна Алексеевна отличалась глубокой преданностью медицине, обширными энциклопе-

дическими знаниями и аналитическим складом ума. Благодаря таланту организатора и ученого, высокому профессионализму, работоспособности и неиссякаемой творческой энергии Анны Алексеевны определены основные направления развития дерматовенерологии и косметологии в России [20].

Галенко-Ярошевский Павел Александрович

(родился 08.09.1942)

член-корреспондент РАН, профессор,
Заслуженный деятель науки Кубани,
Заслуженный деятель науки Республики Адыгея



П.А. Галенко-Ярошевский — известный российский фармаколог, в область научных интересов которого входит изучение нейро-, кардио- и дерматотропных лекарственных средств [21]. Является одним из разработчиков таких лекарственных препаратов, как Бензофуурокаин, Рихлокаин (местноанестезирующее средство), Суфан (негликозидный кардиотоник) и Бализ-2 (противовоспалительное и противомикробное средство).

После окончания лечебного факультета Винницкого медицинского института им. Н.И. Пирогова в 1969 году начал научно-педагогическую деятельность в этом вузе в должности ассистента кафедры фармакологии. В 1972 году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «К фармакологии некоторых производных 5-оксибензофурана». В 1979 году защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему: «Изыскание нейротропных, кардиотропных, спазмолитических и окситоческих средств среди некоторых производных бензофурана». В 1980–1981 годах работал профессором кафедры фармакологии Винницкого медицинского института им. Н.И. Пирогова, яв-

ляясь одновременно заместителем декана лечебного факультета [21].

В 1981 году П.А. Галенко-Ярошевский был избран по конкурсу на должность заведующего кафедрой фармакологии Кубанского государственного медицинского университета, продолжая оставаться в этом же статусе и в настоящее время. При его инициативной поддержке были организованы кафедра клинической фармакологии (ныне — клинической фармакологии и функциональной диагностики ФПК и ППС) Кубанского государственного медицинского университета, а также кафедра фармакологии и клинической фармакологии Адыгейского филиала Кубанского государственного медицинского университета в г. Майкопе (ныне — кафедра фармации Медицинского института Майкопского государственного технологического университета).

С 1991 по 1994 год работал проректором по учебной работе Кубанского государственного медицинского университета.

С 1995 года избран членом-корреспондентом РАМН (с 2014 года — член-корреспондент РАН). В 1996 году был избран академиком ряда зарубежных академий.

С 2003 по 2006 год являлся руководителем Краевого научного центра РАМН и администрации Краснодарского края (с 2004 года — Краснодарского филиала Южного бюро РАМН), созданного при его непосредственном организационном участии.

Является автором более 550 научных работ, в том числе 59 книг (41 монография, 7 учебников для студентов медицинских и фармацевтических вузов и колледжей, 11 руководств для студентов и врачей). Им получены более 70 авторских свидетельств СССР и патентов Российской Федерации, 14 патентов Англии, Франции, США, Японии, Германии и других стран, 3 диплома на научные открытия. Подготовил более 100 кандидатов и 18 докторов медицинских и биологических наук, в числе которых значительное количество практических врачей.

Осуществлял руководство и принимал непосредственное участие в токсикологических исследованиях каучуков и их ингредиентов, синтезированных в Научно-исследовательском институте синтетического каучука им. академика С.В. Лебедева и предназначенных для использования в авиационной и космической промышленности.

Является членом Проблемной комиссии «Фармакология сердца и сосудов» Научного совета

по фармакологии РАН, экспертом отделения медицинских наук РАН по проведению экспертиз научных и научно-технических результатов, полученных с привлечением ассигнований федерального бюджета, заместителем председателя Проблемной комиссии «Лекарственная токсикология и безопасность фармацевтических средств» Научного совета РАН по биомедицинской безопасности, членом Правления Российского научного общества фармакологов, председателем Краснодарского краевого отделения научного общества фармакологов.

С 2010 года по настоящее время — консультант (по вопросам токсикологии) Краснодарского краевого бюро судебно-медицинской экспертизы.

С 2018 года по настоящее время работает (как внешний совместитель) старшим научным сотрудником Белгородского научно-исследовательского института фармакологии живых систем.

Удостоен звания «Заслуженный деятель науки Кубани» (2002 г.) и «Заслуженный деятель науки Республики Адыгея» (2002 г.). В 2013 году стал лауреатом премии администрации Краснодарского края в области науки, образования и культуры за монографию «Антиангинальные средства: физиологическая и молекулярная фармакология, стратегия и тактика клинического применения».

Быков Анатолий Тимофеевич

(родился 15.09.1947)

член-корреспондент РАН, профессор,
Заслуженный врач Российской Федерации,
лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники,
полковник медицинской службы



А. Т. Быков — крупный российский ученый в области курортологии и восстановительной медицины [22]. Разработал эффективные программы укрепления здоровья и повышения устойчивости

организма человека к воздействию неблагоприятных факторов среды на основе использования целебных природных, климатических и бальнеологических факторов курортов Краснодарского

края, в частности г. Сочи. Разработчик системы защиты пациентов от воздействия магнитных бурь как профилактики осложнений хронических заболеваний, вызванных данными видами геомагнитной активности. Впервые в биомедицине под руководством А. Т. Быкова изобретен и запатентован аппаратно-программный комплекс моделирования природных магнитных бурь.

В 1965 году А. Т. Быков поступил на лечебный факультет Алтайского государственного медицинского института (г. Барнаул), который окончил в 1971 году.

С 1971 по 1973 год проходил службу в рядах Советской Армии в должности врача-специалиста войсковой части.

В 1973 году переехал на Кубань, где в санатории «Юг» (г. Сочи) начал свою медицинскую деятельность, и прошел путь от врача-ординатора до заместителя главного врача по медицинской части.

С 1977 по 1992 год — заместитель начальника по медицинской части санатория «Салют», а затем начальник санатория «Искра» (г. Сочи).

С 1992 по 2011 год возглавлял ФГУ «Центральный клинический санаторий имени Ф. Э. Дзержинского ФСБ России» (г. Сочи). Защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата экономических наук на тему «Стратегия развития курортно-туристского комплекса в пе-

реходный период». В 1993 году на базе этого санатория открыта кафедра восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии Кубанского государственного медицинского университета (в настоящий момент: кафедра восстановительной медицины, физиотерапии, мануальной терапии, лечебной физической культуры и спортивной медицины факультета повышения квалификации и последипломной переподготовки специалистов), которую возглавляет А. Т. Быков [22].

В 1997 году защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему: «Концепция, система технологий оздоровления и реабилитации семей военнослужащих на курортах».

В 2004 году был избран членом-корреспондентом РАМН, в 2014-м — членом-корреспондентом РАН.

А. Т. Быков — автор 347 научных работ, в том числе 15 монографий, 3 патентов Российской Федерации на изобретения. Под его руководством защищено 22 кандидатские и 13 докторских диссертаций.

Удостоен звания «Заслуженный врач Российской Федерации» (1993), лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники (1998), награжден орденом Почета (1999), медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени (2005), медалью «Герой труда Кубани» (2007), премией администрации Краснодарского края в области науки (2014).

Сепиашвили Реваз Исмаилович

(родился 24.01.1955)

член-корреспондент РАН, академик Академии наук Грузии, профессор,
Почетный профессор Кубанского государственного медицинского университета



Р. И. Сепиашвили — один из ведущих мировых специалистов в области иммунологии и аллергологии, иммунофизиологии [23]. Основоположник

совершенно нового научного направления медицинской науки — иммунореабилитологии. Впервые выдвинул гипотезу об автономности иммунной

системы мозга, что позволило обнаружить в спинномозговой жидкости иммунокомпетентные лимфоциты, их субпопуляции и иммуноглобулины разных классов. Автор фундаментальных исследований по физиологии дыхательной системы, патогенетических механизмов развития бронхиальной астмы и других хронических неспецифических заболеваний легких.

В 1971 году поступил на лечебный факультет Кубанского медицинского института им. Красной Армии, который окончил в 1977 году. С 1978 по 1982 год обучался в аспирантуре под руководством профессора Р.Б. Цынкаловского, работал научным сотрудником на кафедре патофизиологии. В 1982 году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Характеристика и механизмы развития ранней фагоцитарной реакции нейтрофильных лейкоцитов по данным филогенеза и неонатального онтогенеза».

С 1984 году организовал Иммунологический центр в г. Цхалтубо (Грузия), который возглавлял до 1990 года. В 1989 году защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему: «Иммунореабилитация больных в санаторно-курортных условиях».

В 1987 году издал первое в СССР руководство, отражающее современные представления о синдроме приобретенного иммунодефицита человека (СПИД) [23].

В 1990 году в г. Цхалтубо создал и возглавил НИИ аллергологии и клинической иммунологии Академии наук Грузии, которым успешно руководит на протяжении 30 лет.

В 1991 году был избран президентом Международного научного общества по иммунореабилитации. В 1995 году по его инициативе в Москве организован Институт иммунореабилитации, впоследствии преобразован в Институт иммунофизиологии (2002), директором которого он является по настоящее время.

Состоит в руководстве и органах управления многих российских и зарубежных научных организаций. Эксперт Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Основатель и главный редактор научных журналов: «Аллергология и иммунология», «Астма», «International Journal on Immunorehabilitation» (издается на русском и английском языках), «Вестник РУДН» (серия «Медицина»), реферативный журнал РАН «Имунофизиология. Клиническая иммунология и аллергология. Иммунореабилитология», «Journal of World Allergy Organization» (Russian edition). Член редколлегий журналов: «International Ar-

chives of Allergy and Immunology», «ЖМЭИ», «Иммунология», «Цитокины и воспаление».

В 1999 году был избран председателем Союза аллергологов и иммунологов СНГ. С 2002 года был избран президентом Всемирной организации по иммунопатологии. С 2003 года — эксперт Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), член Исполкома Всемирной ассоциации по астме. С 2004 года входит в состав Президиума Российского общества иммунологов.

С 2005 по 2017 год возглавлял созданную по его инициативе кафедру аллергологии и иммунологии на базе Российского университета дружбы народов. В 2017 году основал кафедру иммунологии и аллергологии на базе Медицинского института Российского университета дружбы народов, которой заведует по настоящее время.

Является автором более 400 научных работ в отечественных и зарубежных научных изданиях, из них 27 монографий, учебных пособий для студентов, врачей и биологов. В 2009 году участвовал в составе экспертной группы Всемирной организации по аллергии (WAO) в подготовке и изданию основополагающего руководства по сублингвальной специфической иммунотерапии.

Награжден орденом Чести (1999, Грузия), золотой медалью им. И.П. Павлова (2004), орденом Петра Великого II степени (2005), премией «Профессия — Жизнь» (2006), статуэткой «Бриллиантовый иммуноглобулин» Американской академии аллергологии (2007), золотой медалью имени И.И. Мечникова (2012), премией РАН им. И.И. Мечникова за серию работ «Иммунореабилитология» (2018). Является членом Вашингтонской и Нью-Йоркской академий наук, золотым членом Европейского респираторного общества, почетным членом Американской академии аллергологии, астмы и иммунологии (2003) и Американского колледжа аллергии, астмы и иммунологии (2004).

Почетный профессор Кубанского, Ростовского, Новосибирского, Кишиневского, Тбилисского, Батумского, Алма-Атинского, Челябинского, Астраханского медицинских университетов.

Сепиашвили Р.И. — председатель диссертационного совета ПДС 0300.002 при Российском университете дружбы народов, член Президиума Российского научного общества иммунологов и член бюро Центрального совета Всероссийского физиологического общества им. И.П. Павлова, президент Союза иммунологов и аллергологов СНГ, президент Союза физиологических обществ стран СНГ.

Орлов Сергей Владимирович

(родился 04.10.1960)

член-корреспондент РАН, профессор



С.В. Орлов — незаурядный российский ученый, онколог, торакальный хирург, крупный организатор в области экспериментальной медицинской науки. Занимается разработками клинических аспектов трансплантации органов, искусственного кровообращения, жидкостного дыхания, а также исследованиями новых методов лечения онкологических заболеваний, разработкой и испытанием лекарственных средств, иммуномодуляторов и молекулярно-генетических маркеров при карциноме легкого и других солидных опухолях.

В 1983 году окончил лечебный факультет 1-го Ленинградского медицинского института имени академика И. П. Павлова.

С 1983 по 2013 год работал в отделе хирургической пульмонологии НИИ пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, где прошел путь от младшего научного сотрудника до заведующего лабораторией.

В 1989 году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Роль гемосорбции в лечении тяжелых форм пневмоний и инфекционных деструкций легких». В 2000 году защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему: «Современные методы иммунорекции и экстракорпоральной детоксикации в профилактике и лечении гнойно-деструктивных заболеваний легких, плевры и средостения».

С 2013 года — директор ФГБНУ «НИИ медицинской приматологии» (г. Адлер). Институт сотрудничает с Ганноверской высшей медицинской школой (Германия), Каролинским медицинским институтом (Швеция), являясь единственным в России учреждением, обеспечивающим разведение и предоставление лабораторных приматов для проведения биомедицинских, фармакологических и других исследований. С 2016 года был избран членом-корреспондентом РАН.

Под руководством С.В. Орлова в ФГБНУ «НИИ медицинской приматологии» проходят доклинические исследования новых отечественных вакцин и моноклональных антител.

Орлов С.В. — член редколлегии журнала «Болезни органов дыхания», член Международного общества по изучению рака легкого (IASLC), член онкологической комиссии журнала «The Lancet Oncology», член диссертационного совета Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, заместитель председателя Ученого совета ФГБНУ «НИИ медицинской приматологии». Автор более 200 научных работ, в том числе 2 монографий, 3 авторских свидетельств на изобретения, под его руководством выполнено 6 кандидатских и 2 докторских диссертаций.

Является одним из самых высокоцитируемых российских ученых в секции «Клиническая медицина» на основе данных о цитируемости научных публикаций в базе Web of Science Core Collection (2017).

Таким образом, на протяжении своей вековой истории Кубанский государственный медицинский университет неизменно получал активную интеллектуальную поддержку со стороны представителей академической науки как при формировании долгосрочных концепций развития вуза, так и в ходе выполнения научных проектов. Сотрудничество членов высшей ступени государственных академий наук с вузом осуществлялось в разных формах и динамичных условиях, порожденных на отдельных этапах противоречивым общественно-политическим режимом и сложным социально-экономическим контекстом разных исторических эпох. Представители академической науки всегда высоко держали планку медицинской науки и готовили достойную смену творческих людей, которым всецело передавали свои блестящие знания, эрудицию и фронтовую закалку. Все перечисленные в статье академики и члены-корреспонденты государственных академий наук причастны к истории университета и одновременно с этим и сегодня являются его неотъемлемой частью и гордостью.

Достойно продолжая сложившиеся традиции, наш вуз открыт для инноваций в науке и образо-

вании, для применения новых технологий и воплощения прогрессивных идей. В обозримой перспективе Кубанский государственный медицинский университет продолжит реализацию важнейших направлений фундаментальных исследований, вытекающих из приоритетов, определенных Стратегией научно-технологического развития Российской Федерации, а также Стратегией развития информационного общества в Российской Федерации на 2017–2030 годы, утвержденной Указом Президента Российской Федерации от 9 мая 2017 года № 203.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках проекта РФФИ «Вклад медицинской академической науки Кубани в развитие отечественной естественно-научной и гуманитарной культур» (№ 19-411-230017).

FINANCING SOURCE

This work was carried out within the framework of the RFBR project “The contribution of the Kuban medical academic science to the development of national natural sciences and the humanities” (No. 19-411-230017).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Славинский А.А. Николай Федотович Мельников-Разведенков у истоков медицинской науки Кубани. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010; 5(119): 13–14.
2. Марковский В.Д., Перцева Ж.Н., Сорокина И.В., Мирошниченко М.С., Плитень О.Н. Памятка профессору профессора, выдающегося ученого Н.Ф. Мельникова-Разведенкова. *Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко*. 2016; 2: 266–268.
3. Алексеенко С.Н. Медицинская наука на Кубани: этапы большого пути. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010; 5(119): 5–8.
4. Зайцев Е.И. Николай Николаевич Петров (1876–1964). *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2006; 165(6): 7–8.
5. Беляев А.М., Плисс Г.Б. Николай Николаевич Петров: к 140-летию со дня рождения. *Вопросы онкологии*. 2016; 62(5): 701–703.
6. Редько А.Н., Ковелина Т.А., Никулина Е.Л., Веселова Д.В., Кузьменко М.С. Николай Николаевич Петров: этос ученого и врача. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(5): 143–152. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-5-143-152
7. Покровский В.М., Полушкина С.С. Александр Иванович Смирнов — основатель научной школы физиологов Кубани. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010; 5(119): 18–23.
8. Редько А.Н., Ковелина Т.А., Никулина Е.Л., Чередник И.Л., Веселова Д.В. Александр Иванович Смирнов: вклад ученого-физиолога в формирование медицинской культуры Кубани. *Национальное здоровье*. 2019; 3: 48–57.
9. Георгий Несторович Сперанский (1873–1969). К 145-летию со дня рождения. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2018; 97(1): 10–12. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-1-10-12
10. Потягайло Е.Г. Георгий Несторович Сперанский — основатель кафедры детских болезней вуза. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010; 5(119): 27–29.
11. Андреев А.А., Остроушко А.П. Александр Алексеевич Шалимов — главный хирург Министерства здравоохранения Украины, директор Харьковского НИИ общей и неотложной хирургии, Киевского НИИ гематологии и переливания крови, Киевского НИИ клинической и экспериментальной хирургии, главный редактор журнала «Клиническая хирургия», Герой Социалистического Труда СССР. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2018; 11(1): 83. DOI: 10.18499/2070-478X-2018-11-1-83-83
12. Сергей Григорьевич Дроздов. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016; 15(6-91): 102.
13. Памяти Михаила Георгиевича Шандалы (1928–2019). *Гигиена и санитария*. 2019; 98(7): 793.
14. Михаил Георгиевич Шандала. *Вестник Российской Академии Медицинских наук*. 2013; 68(7): 66–67.

15. Академику Борису Аркадьевичу Лапину — 95 лет. *Успехи геронтологии*. 2016; 29(3): 396–398.
16. Лапин Б.А. *Перебирая старые фотографии*. Сочи: ООО «Стрех Групп», 2016. 304 с.
17. К 70-летию Владимира Алексеевича Порханова. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2017; 6(2): 175.
18. Поздравляем Владимира Алексеевича Порханова! *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017; 19(2): 152–153.
19. К 80-летию со дня рождения Евгения Константиновича Гинтера. *Медицинская генетика*. 2020; 19(1-210): 55–56.
20. Кубанова Анна Алексеевна. 21.09.1948–16.05.2019. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019; 95(3): 9.
21. Павел Александрович Галенко-Ярошевский (к 70-летию со дня рождения). *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012; 75(10): 48.
22. Быков Анатолий Тимофеевич (к 70-летию со дня рождения). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(4): 197–198. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-4-197-198
23. Ревазу Исмаиловичу Сепиашвили 65 лет. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(1): 146–150.

REFERENCES

1. Slavinskii A.A. Nikolay Fedotovitch Melnikov-Razvedenkov at the sources of medical science of Kuban. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2010; 5(119): 13–14 (In Russ., English abstract).
2. Markovskii V.D., Pertseva Zh.N., Sorokina I.V., Miroshnichenko M.S., Pliten' O.N. Instruction for pathologist from professor, an outstanding scientist N.F. Melnikov-Razvedenkov. *Byulleten' Natsional'nogo Nauchno-Issledovatel'skogo Instituta Obshchestvennogo Zdorov'ya imeni N.A. Semashko*. 2016; 2: 266–268 (In Russ., English abstract).
3. Alekseenko S.N. Medical science on Kuban: stages of the big way. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2010; 5(119): 5–8 (In Russ.).
4. Zaitsev E.I. Nikolai Nikolaevich Petrov (1876–1964). *Vestnik Khirurgii im. I.I. Grekova*. 2006; 165(6): 7–8 (In Russ.).
5. Belyaev A.M., Pliss G.B. Nikolai Nikolaevich Petrov: in connection with the 140th anniversary of the birth. *Voprosy Onkologii*. 2016; 62(5): 701–703 (In Russ.).
6. Red'ko A.N., Kovelina T.A., Nikulina E.L., Veselova D.V., Kuz'menko M.S. Nikolay N. Petrov: ethos of a scientist and a doctor. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(5): 143–152 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-5-143-152
7. Pokrovskii V.M., Polushkina S.S. Alexander Ivanovich Smirnov — founder of scientific school of Kuban physiologists. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2010; 5(119): 18–23 (In Russ.).
8. Red'ko A.N., Kovelina T.A., Nikulina E.L., Cherednik I.L., Veselova D.V. Alexander Ivanovich Smirnov: the contribution of a scientist-physiologist in the formation of medical culture of Kuban. *Natsional'noe Zdorov'e*. 2019; 3: 48–57 (In Russ., English abstract).
9. Georgii Nestorovich Speranskii (1873–1969). To the 145th anniversary of the birth. *Pediatrica. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2018; 97(1): 10–12 (In Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-1-10-12
10. Potyagajlo E.G. Georgij Nesterovich Speranskij — osnoveatel' kafedry detskikh boleznej vuza. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2010; 5(119): 27–29 (In Russ.).
11. Andreev A.A., Ostroushko A.P. Alexander Alekseevich Shalimov — Chief Surgeon of the Ministry of Health of Ukraine, Director of the Kharkov Research Institute of General and Emergency Surgery, Kiev Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kiev Research Institute of Clinical and Experimental Surgery, editor-in-chief of the journal "Clinical Surgery", hero of socialist labor of the USSR. *Vestnik Eksperimental'noi i Klinicheskoi Khirurgii*. 2018; 11(1): 83 (In Russ.). DOI: 10.18499/2070-478X-2018-11-1-83-83
12. Sergei Grigor'evich Drozdov. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2016; 15(6-91): 102 (In Russ.).
13. In memory of Mikhail Georgievich Shandaly (1928–2019). *Gigiena i Sanitariya*. 2019; 98(7): 793 (In Russ.).
14. Mikhail Georgievich Shandala. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh nauk*. 2013; 68(7): 66–67 (In Russ.).
15. Academician Boris Arkadyevich Lapin is 95 years old. *Uspekhi Gerontologii*. 2016; 29(3): 396–398 (In Russ.).
16. Lapin B.A. *Going through old photos*. Sochi: ООО "Strekh Grupp", 2016. 304 p. (In Russ.).
17. To the 70th birthday of Vladimir Alekseevich Porkhanov. *Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch'. Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo*. 2017; 6(2): 175 (In Russ.).
18. Congratulations to Vladimir Alekseyevich Porkhanov! *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennykh Organov*. 2017; 19(2): 152–153 (In Russ.).
19. On the occasion of the 80th anniversary of the birth of Evgeny Konstantinovich Ginter. *Meditsinskaya Genetika*. 2020; 19(1-210): 55–56 (In Russ.).
20. Kubanova Anna Alekseevna. 21.09.1948–16.05.2019. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019; 95(3): 9 (In Russ.).
21. Pavel Alexandrovich Galenko-Yaroshevsky (on the occasion of his 70th birthday). *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2012; 75(10): 48 (In Russ.).
22. Bykov Anatoly Timofeevich (on the occasion of his 70th birthday). *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2017; 24(4): 197–198 (In Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-4-197-198
23. To the 65th Birthday of Revaz Ismailovich Sepiashvili. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(1): 146–150 (In Russ.).

ВКЛАД АВТОРОВ

Алексеенко С.Н.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Анализ и интерпретация полученной информации.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение работы.

Редько А.Н.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Сбор, анализ и интерпретация полученной информации.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Чередник И.Л.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Сбор, анализ и интерпретация полученной информации.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Веселова Д.В.

Разработка концепции — формулировка ключевых целей и задач.

Сбор полученной информации.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация.

Ковелина Т.А.

Разработка концепции — формулировка ключевых целей и задач.

Сбор, анализ и интерпретация полученной информации.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Никулина Е.Л.

Разработка концепции — формулировка ключевых целей и задач.

Сбор полученной информации.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTION

S.N. Alekseenko

Concept development — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Analysis and interpretation of the obtained information.

Text preparation and editing — critical revision of the draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

Approval of the final version — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of work.

A.N. Red'ko

Concept development — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Collection, analysis and interpretation of the obtained information.

Preparation and editing of the text — preparation of the initial manuscript draft, its critical revision with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

Approval of the final version — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

I.L. Cherednik

Concept development — formulation and development of key goals and objectives.

Collection, analysis and interpretation of the obtained information.

Preparation and editing of the text — preparation of the initial manuscript draft, its critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Approval of the final version — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

D.V. Veselova

Concept development — formulation of key goals and objectives.

Collection of information.

Preparation and editing of the text — preparation of the initial manuscript draft, its critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Approval of the final version — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Visualization.

T.A. Kovelina

Concept development — formulation of key goals and objectives.

Collection, analysis and interpretation of the obtained information.

Preparation and editing of the text — preparation of the initial manuscript draft, its critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Approval of the final version — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

E.L. Nikulina

Concept development — formulation of key goals and objectives.

Collection of information.

Preparation and editing of the text — preparation of the initial manuscript draft, its critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Approval of the final version — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Алексеев Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7136-5571>

Редько Андрей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3454-1599>

Чередник Ирина Леонидовна* — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2988-954X>

Контактная информация: e-mail: ilch2009@rambler.ru; тел.: +7 (861) 262-73-75;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

Sergey N. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Chair for Disease Prevention, Healthy Lifestyle and Epidemiology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-7136-5571>

Andrey N. Red'ko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair for Public Health, Health Care and History of Medicine, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-3454-1599>

Irina L. Cherednik* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair for Normal Physiology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-2988-954X>

Contact information: e-mail: ilch2009@rambler.ru; tel.: +7 (861) 262-73-75;

4, M. Sedina str., Krasnodar, 350063, Russia.

Веселова Дарья Валерьевна — ассистент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-1199-7550>

Ковелина Татьяна Афанасьевна — доктор философских наук, профессор, заведующая кафедрой философии, психологии и педагогики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-6185-7134>

Никулина Екатерина Леонидовна — заведующая музеем федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4556-4988>

Dar'ya V. Veselova — Research Assistant, Chair for Public Health, Health Care and History of Medicine, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-1199-7550>

Tat'yana A. Kovelina — Dr. Sci. (Philosophy), Prof., Head of the Chair for Philosophy, Psychology and Pedagogy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-6185-7134>

Ekaterina L. Nikulina — Head of the Museum of the Kuban State Medical University, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

<https://orcid.org/0000-0003-4556-4988>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

СКРИНИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВЫЯВЛЕНИЮ НАРУШЕНИЙ СЛУХА У ВЗРОСЛЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБЩЕСОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ АДЫГЕЯ

Л. А. Лазарева^{1,*}, С. А. Азаматова², А. Г. Кекелия¹, Е. В. Жуган¹,
Л. В. Цыпленков¹, Б. Р. Музаева¹, И. С. Элизбарян¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Адыгейский республиканский центр реабилитации слуха государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Адыгея «Адыгейская республиканская клиническая больница», ул. Жуковского, д. 4, г. Майкоп, 385000, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Прогрессивно возрастающее количество больных с нарушениями слуховой функции в настоящее время является основанием к эпидемиологическим исследованиям этиопатогенеза сенсоневральной тугоухости.

Цель исследования — оценить нарушения слуха у взрослых пациентов по результатам скринингового исследования для выявления начальных форм сенсоневральной тугоухости среди больных с хронической общесоматической патологией в Республике Адыгея.

Методы. Использован способ скрининговой диагностики нарушений слуховой функции, основанный на результатах анкетирования больных, первично не предъявляющих жалоб на нарушения слуха. В исследовании приняли участие 6346 пациентов с различными формами хронической общесоматической патологии. Анкетирование проводилось анонимно. Статистические расчеты и анализ результатов анкетирования выполнены в программах «Statistica 10.0» и «Excel 2010 MS».

Результаты. Проведенное анкетирование, основанное на балльной оценке психоэмоционального состояния больного в различных аудиторных условиях, позволило определить группы риска по развитию сенсоневральных нарушений среди больных, посещающих районные и городские поликлиники. По результатам анкетирования у 16,5% (1045 из 6346) пациентов выявлены субклинические нарушения слуховой функции, у 36,2% (2295 из 6346) результаты анкетирования трактовались как наличие тугоухости различной степени выраженности. И 47,3% больных (3006 из 6346), которым был применен выбранный способ скринингового выявления первичных нарушений слуха, демонстрировали отсутствие данных на наличие у них тугоухости. Акцентированный анализ выявил больных с начальными и выраженными нарушениями слуха среди пациентов, имеющих заболевания сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной, выделительной, дыхательной систем и другие.

Заключение. Выявлена целесообразность использования скринингового метода по выявлению начальных форм сенсоневральной тугоухости у пациентов с хронической общесоматической патологией. Внедрение метода адаптированного анкетирования в практику семейных врачей, неврологов, эндокринологов у взрослых позволяет

на доклиническом этапе определить группы риска среди пациентов, нуждающихся в проведении специализированной сурдологической помощи.

Ключевые слова: нарушение слуха, скрининговые исследования, хроническая общесоматическая патология

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Лазарева Л.А., Азаматова С.А., Кекелия А.Г., Жуган Е.В., Цыпленков Л.В., Музаева Б.Р., Элизбарян И.С. Скрининговые исследования по выявлению нарушений слуха у взрослых с хронической общесоматической патологией в Республике Адыгея. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(5): 46–59. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-46-59>

Поступила 01.07.2020

Принята после доработки 20.08.2020

Опубликована 27.10.2020

HEARING IMPAIRMENT SCREENING IN ADULTS WITH CHRONIC GENERAL SOMATIC PATHOLOGY IN THE REPUBLIC OF ADYGEYA

Larisa A. Lazareva^{1,*}, Saida A. Azamatova², Anzor G. Kekeliya¹, Elena V. Zhugan¹, Larion V. Tsyplenkov¹, Berlant R. Muzaeva¹, Igor S. Elizbaryan¹

¹Kuban State Medical University,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

²Adygeyan Republican Centre for Hearing Rehabilitation, Adygeyan Republican Clinical Hospital,
Zhukovskogo str., 4, Maikop, 385000, Russia

ABSTRACT

Background. The steadily growing number of hearing-impaired patients incited epidemiological research into the etiopathogenesis of sensorineural hearing loss.

Objectives. To conduct a screening survey of hearing-impaired adults to identify early sensorineural hearing loss in patients with chronic general somatic pathology in the Republic of Adygea.

Methods. We used a screening method for auditory function disorder diagnosis based on surveying patients with no primary hearing complaints. A total of 6,346 patients with variant chronic general somatic pathology were surveyed anonymously. Statistical analysis and interpretation were performed with Statistica 10.0 and MS Excel 2010.

Results. A point-based assessment survey of the patient's psycho-emotional state in various classroom settings identified the sensorineural disorder risk groups among the visitors of district and municipal outpatient units. Subclinical auditory function disorders were revealed in 16.5% (1045 of 6346), and putative hearing loss of various degree — in 36.2% (2295 of 6346) of the patients. In 47.3% (3006 of 6346), no evidence of hearing loss was observed in the survey. Accentuated analysis revealed early and severe hearing disorders among patients with cardiovascular, endocrine, nervous, excretory, respiratory and other diseases.

Conclusion. We show the applicability of screening surveys for detecting early sensorineural hearing loss in patients with chronic general somatic pathology. Acceptance of adapted surveying by family physicians, neurologists and adult endocrinologists will facilitate preclinical identification of risk groups among patients requiring specialised audiological care.

Keywords: hearing impairment, screening survey, chronic general somatic pathology

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Lazareva L.A., Azamatova S.A., Kekeliya A.G., Zhugan E.V., Tsiplenkov L.V., Muzaeva B.R., Elizbaryan I.S. Hearing impairment screening in adults with chronic general somatic pathology in the republic of Adygeya. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(5): 46–59. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-46-59>

Submitted 01.07.2020

Revised 20.08.2020

Published 27.10.2020

ВВЕДЕНИЕ

Исследования, посвященные сенсоневральной тугоухости (СНТ), занимают в настоящее время одно из ведущих мест в оториноларингологии [1, 2].

Научный интерес к проблеме обусловлен несколькими факторами:

- негативной тенденцией к увеличению больных с патологией звуковоспринимающей части слухового анализатора, наблюдающейся за последние десятилетия [1, 3];

- полиэтиологичностью и генетической детерминированностью заболевания с формированием патоморфологических и патофизиологических процессов, затрагивающих периферические и центральные отделы слухового анализатора [4–6];

- наличием большого количества общесоматических заболеваний, имеющих сходные с СНТ патофизиологические и патоморфологические изменения, отражающиеся как на периферическом, так и на центральном отделах слухового анализатора и приводящие к прогрессивному развитию тугоухости [7–9];

- отсутствием продуктивных терапевтических подходов в лечении хронических форм тугоухости [10, 11];

- ведущими позициями СНТ в формировании стойких нарушений функции слухового анализатора (выраженных форм тугоухости и глухоты) среди больных с патологией ЛОР-органов, приводящими к инвалидности и требующими больших финансово-экономических затрат [12, 13].

В этой связи ранняя диагностика начальных проявлений сенсоневральной тугоухости и проведение лечебных мероприятий, направленных на купирование или стабилизацию патологических изменений в слуховом анализаторе, являются основным направлением исследований, посвященных данному заболеванию [14]. Повсеместное внедрение отоакустической эмиссии (ОАЭ) как скринингового метода по выявлению нарушений слуха у детей с рождения и на протяжении всего долингвального и раннего постлингвального периода позволило добиться зна-

чительного результата и во многом изменило отношение к проблеме [15]. Но использование ОАЭ в скрининге тугоухости у взрослых неприемлемо, поскольку метод не является результативным и имеет большое количество погрешностей, основанных на физиологических возрастных особенностях периферического отдела слухового анализатора [16]. В этой связи общепринятым подходом в ранней диагностике хронических форм тугоухости у взрослых является использование адаптированных вариантов анкетирования [17, 18]. Эпидемиологические исследования по ранней диагностике нарушений слуха у взрослых путем проведения анкетирования позволяют нивелировать определенные трудности в реализации специализированного функционального обследования, обусловленные как объективными причинами (отсутствие общедоступности сурдологического обследования), так и субъективными (неадекватность оценки больными имеющейся аудиторной дезориентации либо нежелание проходить обследование в медицинских центрах) [17, 18]. Являясь экономически малозатратным мероприятием, анкетирование может быть реализовано при медико-социальном анализе по выявлению данных о встречаемости нарушений слуховой функции у взрослых как в определенном коллективе или регионе, так и в масштабном варианте [18].

Поскольку был необходим систематизированный охват взрослого населения с целью ранней диагностики сенсоневральных нарушений, целью проведенного исследования стала оценка результатов скрининга по выявлению начальных нарушений слуховой функции с использованием анкетирования среди больных с хронической общесоматической патологией.

При проведении исследования были решены следующие задачи:

- внедрить анкетирование по оценке психоэмоционального напряжения при определенных аудиторнозависимых ситуациях в районных и городских поликлиниках в отдельно взятом регионе (Республике Адыгея);

- по результатам анкетирования определить частоту встречаемости пациентов, оценивающих себя как соответствующих начальным формам

сенсоневральной тугоухости, среди больных с различной хронической общесоматической патологией и обратившихся к узким специалистам по вопросам этой патологии;

- определить группы риска по формированию сенсоневральной тугоухости среди больных с различными нозологическими формами и разработать рекомендации по использованию анкетирования в рамках ранней диагностики сенсоневральных нарушений для терапевтов, семейных врачей и других специалистов.

МЕТОДЫ

Применение скринингового исследования по ранней диагностике нарушений слуха у больных с различной общесоматической патологией было реализовано путем применения анкетирования больных, посещающих районные и городские поликлиники в Республике Адыгея с период с сентября 2019 по февраль 2020 года. Студентами и аспирантами федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) под руководством преподавателей кафедры ЛОР-болезней было предложено пациентам поликлиник пройти анкетирование, содержащее вопросы по психоэмоциональной оценке своих ощущений при обычных жизненных ситуациях, возникающих в процессе выполнения своих профессиональных функций или в быту [18]. Исследование проводилось анонимно, но с обязательным указанием пациентами своего возраста, пола и имеющейся хронической общесоматической патологии. Из исследования были исключены пациенты с заболеваниями наружного и среднего уха, а также с ранее диагностированной формой тугоухости различного генеза.

Всего в исследовании приняли участие 6346 человек. Возраст анкетированных находился в пределах от 18 до 95 лет. Среднее значение возраста всех пациентов составило 50,8 года, стандартное отклонение 17,2 года. Гендерные соотношения: 2829 мужчин (44,6%) и 3517 женщин (55,4%).

Примененная в исследовании анкета содержала несколько вариантов ответов на личностные ощущения при 10 аудиторно зависимых ситуациях (испытываю затруднения при просмотре телевизора, прослушивании радио; трудно общаться, если разговаривают несколько человек; теряюсь и нервничаю, если не могу понять, где находится источник звука; испытываю трудности при общении по телефону; возникают трудности

общения в шумной обстановке при большом скоплении людей; беспокоит шум в ушах или в голове, мешающий сосредоточиться; испытываю трудности в общении на работе/в школе/в институте, поскольку не понимаю смысла слов говорящего; у меня ощущения, что хорошо слышу все окружающие меня звуки, но не понимаю смысла слов и словосочетаний; громкие звуки вызывают сильное, иногда болезненное, раздражение). Предлагаемые ответы при анкетировании содержали четыре варианта и давали оценку от 0 до 3 баллов. Максимальный балл в ответе соответствовал выраженным дискомфортным ощущениям, испытываемым пациентом в предлагаемой ситуации (Патент на изобретение № 2639856 «Способ скрининговой диагностики сенсоневральных нарушений слуховой функции у взрослых» 10.01.2017 г.).

В соответствии оценочными критериями анкетирования были сформированы группы, проанализированные по полу, возрасту и имеющейся общесоматической патологии:

- группа А — пациенты, набравшие 0–7 баллов, расценивались как демонстрирующие отсутствие нарушения слуха ($n = 3006$);

- группа В — 8–15 баллов — «субклинические нарушения», которые могут соответствовать 1 степени тугоухости и/или высокочастотной форме СНТ, что соответствует социально активному слуху ($n = 2295$);

- группа С — 16 баллов и более; данные пациенты были отнесены в группу с «клиническими нарушениями» слуховой функции ($n = 1045$). Эта группа рассматривалась особенно, поскольку по оценочным критериям использованного скринингового метода анкетирования такие пациенты при функциональном исследовании демонстрировали результаты, соответствующие 2–3-й степени СНТ. Наличие такого рода изменений в слуховом анализаторе требует прицельного проведения терапевтических и реабилитационных мероприятий [14].

Для групп А, В и С оценивали доли отдельных групп общесоматических заболеваний среди всех заболеваний по субъективным оценкам пациентов, участвовавших в анкетировании.

Статистическая обработка результатов была проведена в программах «Excel 2010 MS» и «Statistica 10.0». При этом осуществлялось сравнение частот пациентов с различной степенью нарушения слуховой функции по баллам анкетирования. Нарушения слуховой функции сопровождалась разными формами общесоматической патологии. Сравнение частоты наблюдения раз-

личных блоков сочетанных заболеваний было выполнено с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона анализом произвольных таблиц сопряженности. В случае попарного сравнения использовали анализ четырехпольной таблицы сопряженности. Для сравнения количественных показателей (возраст) применяли непараметрический критерий Манна — Уитни. При сравнении изменения возраста в трех группах применяли критерий Краскела — Уоллиса. На начальных этапах исследования анализировали числовые распределения в группах сравнения с помощью критерия Шапиро — Уилка. Различие между распределениями оценивали как статистически значимое, если вероятность ошибки была меньше $p = 0,05$ [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Учитывая тот факт, что исследуемый контингент пациентов обращался за помощью на амбулаторно-поликлиническом приеме к различным специалистам (терапевтам, неврологам, эндокринологам и др.), возрастной состав имел достаточно широкий вариативный профиль (рис. 1).

Распределение по возрасту, половой принадлежности в группах представлено в таблице 1.

В группе А доля женщин (58,2%) превышала долю мужчин (41,8%) статистически значимо ($p < 0,001$ по критерию хи-квадрат). В группе В доля женщин (53,8%) превышала долю мужчин (46,2%) статистически значимо ($p < 0,01$ по критерию хи-квадрат). В группе С доля женщин (51,0%) и доля мужчин (49,0%) были близки

($p = 0,359$ по критерию хи-квадрат). Результаты отображены на рисунке 2.

Средний возраст статистически значимо различался в группах сравнения и среди мужчин, и среди женщин (табл. 1). В группе А не выявлено статистически значимого различия между числовыми распределениями возраста мужчин и женщин (по критерию Манна — Уитни $p = 0,262$). В группах В и С распределения возрастов статистически значимо отличались. Так, в группе В средний возраст мужчин ($53,9 \pm 15,9$) меньше среднего возраста женщин ($55,4 \pm 15,6$) по критерию Манна — Уитни ($p = 0,04$), а в группе С возраст женщин ($63,5 \pm 15,3$) больше возраста мужчин ($60,6 \pm 15,3$) по критерию Манна — Уитни ($p = 0,003$). Обзорная информация по возрасту пациентов, принявших участие в исследовании, отображена на рисунке 3.

При проведении анкетирования было дифференцировано 20 видов широко распространенных заболеваний, отнесенных к шести группам патологий:

- 1) заболевания сердечно-сосудистой системы;
- 2) заболевания нервной системы;
- 3) заболевания эндокринной системы;
- 4) заболевания выделительной системы;
- 5) заболевания дыхательной системы;
- 6) другие заболевания.

Дальнейший анализ результатов скринингового исследования позволил определить выражен-

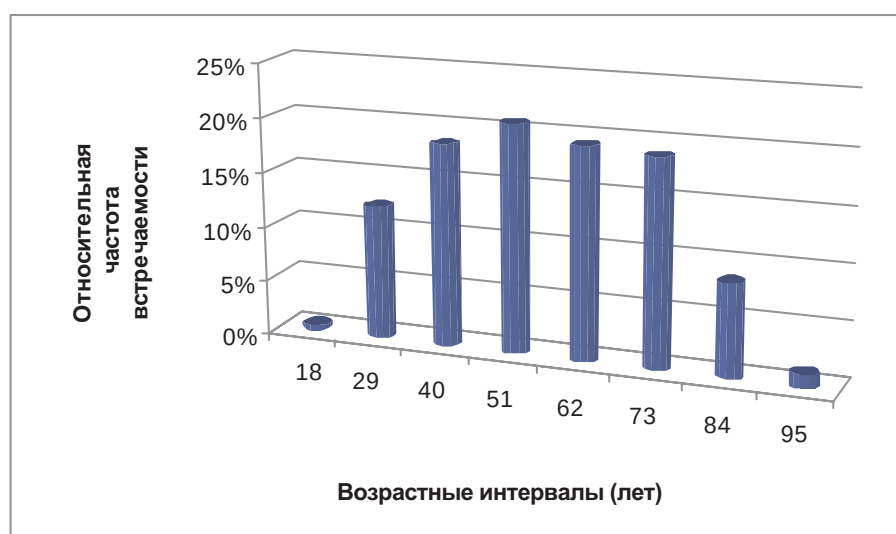


Рис. 1. Относительные частоты различных возрастных групп больных при скрининговом исследовании сенсоневральных нарушений при проведении анкетирования.

Fig. 1. Relative age group frequencies in patients surveyed for sensorineural disorders.

Таблица 1. Гендерные доли и возраст пациентов в группах, определенных критериями баллов анкетирования
Table 1. Gender and age structure in groups defined by point-scoring

Группы в соответствии с критериями по баллам	Кол-во пациентов в группе и доля в группе	Среднее значение возраста (лет), (M ± SD)	Критерий Краскела — Уоллиса для возраста
Мужчины (n = 2829)			
Группа А (n = 3006)	1257 (41,8%)	43,4 ± 15,5	p < 0,05
Группа В (n = 2295)	1060 (46,2%)	53,9 ± 15,9	
Группа С (n = 1045)	512 (49,0%)	60,6 ± 15,3	
Женщины (n = 3517)			
Группа А (n = 3006)	1749 (58,2%)	44,1 ± 15,6	p < 0,05
Группа В (n = 2295)	1235 (53,8%)	55,4 ± 15,6	
Группа С (n = 1045)	533 (51,0%)	63,5 ± 15,3	

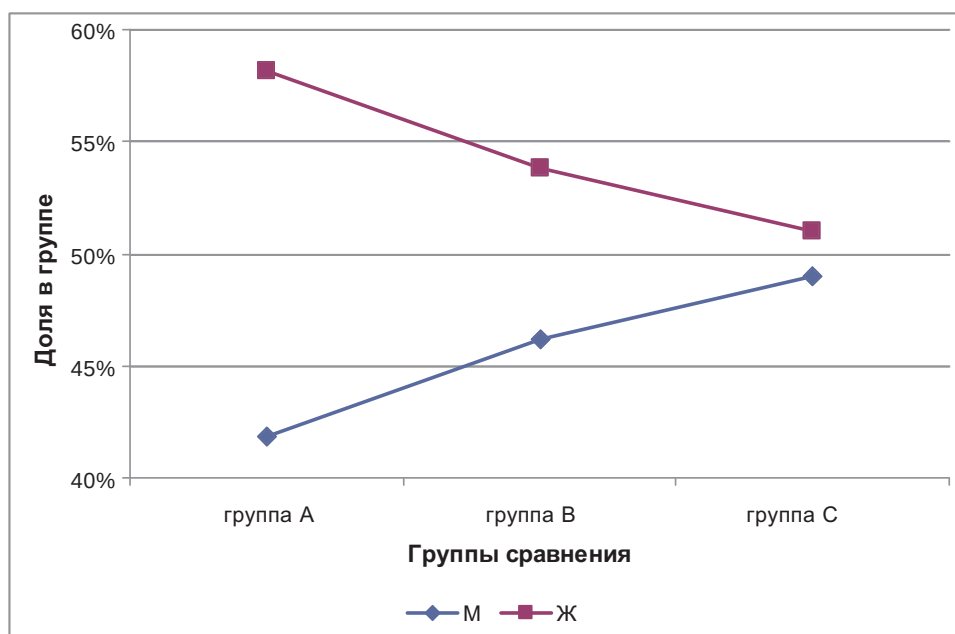


Рис. 2. Гендерные доли в группах сравнения (А, В, С).
Fig. 2. Gender shares in comparison groups (A, B, C).

ность нарушений слуховой функции в отдельно взятых группах, выделенных в соответствии с указанной в анкете нозологической формой хронической общесоматической патологии. Определенные трудности анализа возникли в связи с тем, что больные отмечали в анкете наличие у них двух или более форм хронических заболеваний (например: гипертоническая болезнь и энцефалопатия). Поэтому анализировали частоту встречаемости различных видов заболеваний среди всех заболеваний в сравниваемых группах А, В, С (табл. 2).

Акцент скрининга был в первую очередь направлен на выявление имеющихся нарушений слуховой функции среди больных с хроническими формами заболеваний (что соответствовало с соотносением к группе С). В результате статистического анализа выявлено, что к группе

риска могут быть отнесены больные с заболеваниями сердечно-сосудистой, нервной систем и «другие заболевания», так как по критерию хи-квадрат статистически значимым для этих групп заболеваний является различие в частоте встречаемости в сравниваемых группах пациентов ($p < 0,05$). Для заболеваний эндокринной, выделительной и дыхательной систем значимого различия в частотах не выявлено ($p > 0,05$). Частоты встречаемости различных групп заболеваний отображены на рисунке 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Скрининг в исследовании начальных проявлений сенсоневральных нарушений слуха среди взрослых в общемедицинском понимании является перспективным направлением по ранней диагностике тугоухости. Целесообразность ранней диагностики сенсоневральной тугоухости

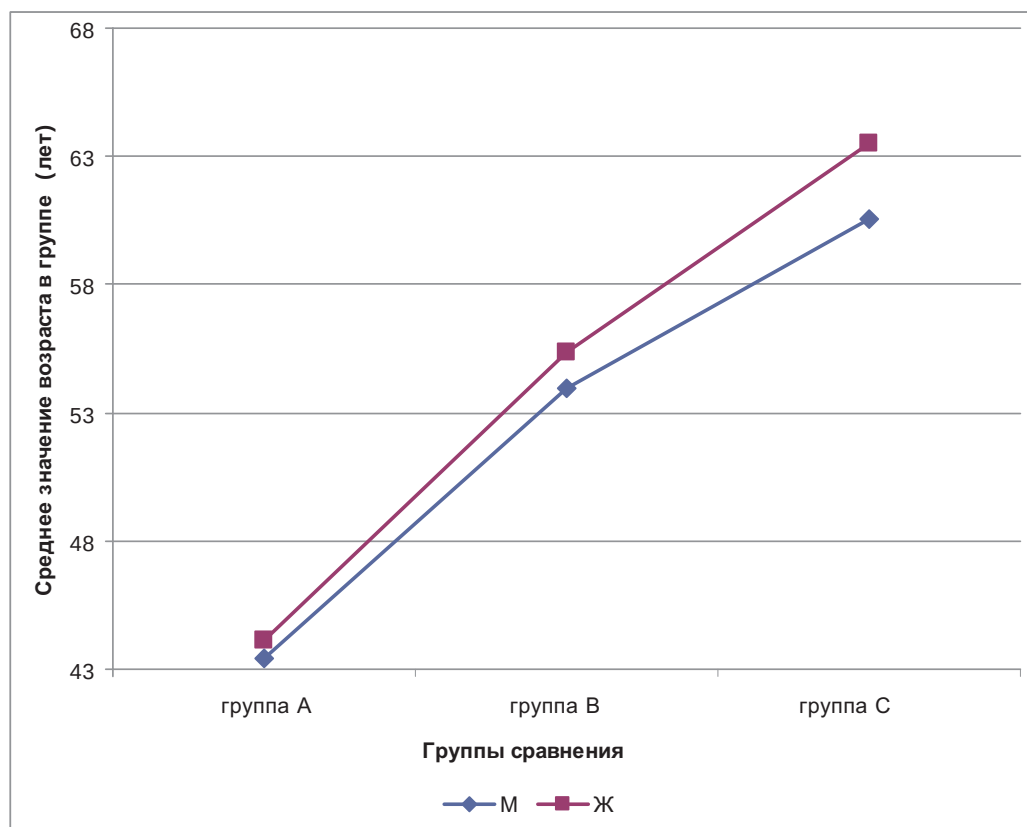


Рис. 3. Средний возраст мужчин и женщин в группах сравнения (А, В, С).
Fig. 3. Average male and female age in comparison groups (A, B, C).

Таблица 2. Частота встречаемости групп заболеваний скринингового исследования среди пациентов с общесоматической патологией по выявлению нарушений слуховой функции
Table 2. Nosological incidence rates in surveyed patients with general somatic pathology

Нозологические группы заболеваний из данных по анкетированию больных	Частота встречаемости заболеваний (абс. (%))			Критерий хи-квадрат
	группа А	группа В	группа С	
Заболевания сердечно-сосудистой системы	954 (23,0)	1566 (32,6)	959 (34,7)	$p < 0,05$
Заболевания эндокринной системы	584 (14,1)	672 (14,0)	392 (14,2)	$p > 0,05$
Заболевания выделительной системы	65 (1,6)	92 (1,9)	45 (1,6)	$p > 0,05$
Заболевания нервной системы	566 (13,6)	664 (13,8)	483 (17,5)	$p < 0,05$
Заболевания дыхательной системы	140 (3,4)	209 (4,4)	77 (2,8)	$p > 0,05$
Другие заболевания	1838 (44,3)	1600 (33,3)	808 (29,2)	$p < 0,05$
Общее число заболеваний	4147 (100)	4803 (100)	2764 (100)	

обусловлена не только выявлением пациентов, имеющих нарушения слуха, но и своевременностью проведения лечебных и реабилитационных мероприятий. При социально значимых нарушениях слуха данный контингент больных представляет большую проблему не только в медицинском, но и в социально-экономическом аспекте, поскольку проведение реабилитации за счет слуховых аппаратов и кохлеарной имплантации является финансово затратным мероприятием как для больного, так и для общества.

Проведенное исследование с анкетированием больных с хронической общесоматической патологией по выявлению признаков наличия первичных нарушений слуха позволило оценить ситуацию в отдельно взятом регионе и сформировать достаточно целостную картину в отношении наличия сенсоневральной тугоухости. Возраст и гендерные признаки, которые легли в основу статистического анализа, позволили наглядно продемонстрировать частоту встречаемости начальных и социально значимых нарушений

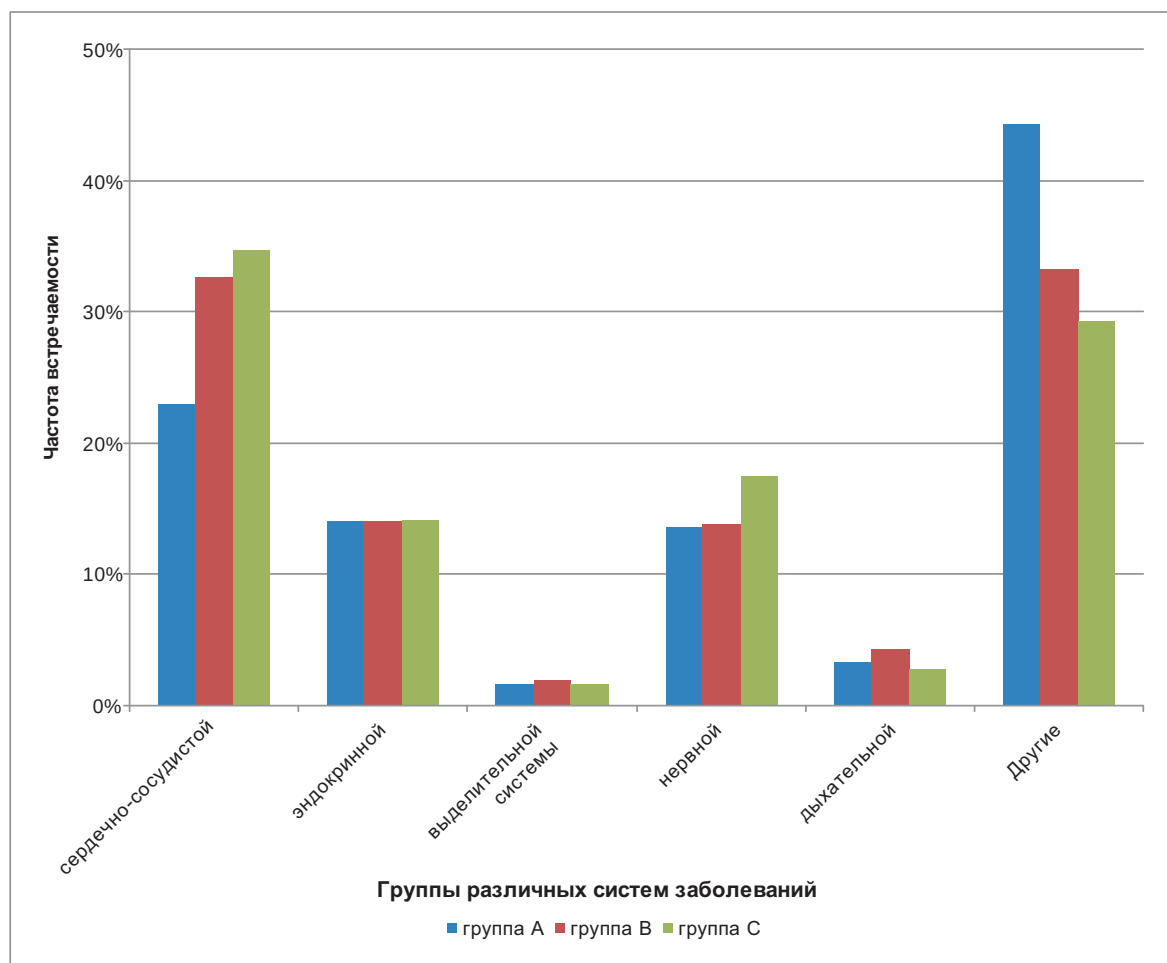


Рис. 4. Частота встречаемости различных групп заболеваний, связанных с патологией некоторых систем организма, в сравниваемых группах А, В, С.
Fig. 4. Incidence rates of various nosologies in comparison groups (A, B, C)

слуха в отношении изучаемого симптома. Было выявлено, что для мужчин возрастной параметр, когда в общих симптомах хронической общесоматической патологии имеются начальные признаки сенсоневральных нарушений слуха, находится в пределах $54,1 \pm 0,3$ года. Для женщин он несколько выше — $55,3 \pm 0,4$ года. Вероятно, данный возраст имеет смысл учитывать при формировании объемов ежегодных медицинских осмотров, и исследование слуховой функции должно быть включено в обязательное обследование всех пациентов, имеющих хроническую патологию.

Проведенный статистический анализ по соотношению результатов скринингового исследования в группах с различной результативностью анкетирования позволил определить нозологические формы, при которых наиболее ярко демонстрируется нарушение слуха (рис. 4). В результате статистического анализа выявлено, что к группе риска могут быть отнесены больные

с заболеваниями сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем.

На основании анализа отдельных нозологических форм хронической общесоматической патологии, имеющейся у пациентов, принявших участие в исследовании, нами были сделаны следующие предварительные заключения:

- в группе пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) наиболее часто были зафиксированы данные, позволяющие рассматривать ИБС и гипертоническую болезнь как предиктор сенсоневральной тугоухости;
- среди больных с заболеваниями нервной системы практически все нозологии, за исключением пациентов с вегето-сосудистой дистонией, следует рассматривать как группы риска по развитию СНТ;
- практически все пациенты с заболеваниями эндокринной системы (сахарный диабет, аутоиммунный гипертиреоз, гипотиреоз) могут быть

рассмотрены как угрожающие по развитию изменений в слуховом анализаторе.

Больные с заболеваниями дыхательной системы (по данным табл. 2) могут рассматриваться как не входящие в группы риска по развитию сенсоневральных нарушений слуха. Но все же данную группу пациентов, на наш взгляд, следует рассматривать как «теоретически угрожаемые». Основанием для такого заключения служит процентное соотношение больных в группах В и С по отношению к группе, не имеющих по данным анкетирования нарушений слуха, и сочетающимся с показателями у пациентов заболеваниями нервной и эндокринной систем и ССЗ.

Данные по анкетированию, полученные для пациентов с заболеваниями выделительной системы в проведенном нами исследовании, не позволяют провести сопоставления с другими группами по нозологиям в связи с небольшим количеством больных. Но внутригрупповое соотношение групп А, В и С, определенных по начальным проявлениям сенсоневральных нарушений у пациентов с хронической патологией выделительной системы, демонстрирует наличие нарушений слуховой функции у 2/3 опрошенных больных, что может служить основанием для отнесения данной категории в «группу риска».

При анализе выделения групп риска среди других нозологий, представленных в таблице 2, обращают на себя внимание заболевания, отнесенные в группу «Другие заболевания», а именно: остеохондроз и злокачественные заболевания.

Результаты проведенного исследования могут быть полезны для акцентирования внимания кардиологов, эндокринологов и врачей общей практики. Поскольку скрининговое исследование с помощью анкетирования может быть использовано при стандартном приеме врача любой специальности и не удлиняет времени, затраченного на пациента, внедрение данной формы предварительного анализа имеющихся у пациента нарушений слуховой функции позволит сформировать направленную тактику дальнейшей работы с больными, отнесенными к группам риска по СНТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Больные с хроническими формами заболеваний сердечно-сосудистой, нервной систем и другими вариантами общесоматической патологии нередко имеют сенсоневральные нарушения. Наличие схожих патоморфологических процессов, свойственных ряду общесоматических заболеваний и сенсоневральной тугоухости, со-

здают условия сочетанной формы изменений в слуховом анализаторе как на периферическом уровне, так и в центральных отделах.

Возможно, доминирование симптоматики основного заболевания в большинстве случаев приводит к поздней обращаемости таких больных в специализированные сурдологические центры, что проявляется только в диагностике значимых нарушений слуха — тугоухости III или IV степени, когда проведение лечебных мероприятий уже нерезультативно и больному рекомендуется только реабилитация в виде слухопротезирования. В то же время для таких больных сохранение слуховой коммуникационной функции представляется особенно важным и необходимым звеном социализации, способствует сохранению трудоспособности и улучшает качество жизни.

Проведенный скрининг по выявлению первичных нарушений слуховой функции среди больных с сочетанной хронической общесоматической патологией выявил данные за наличие в 34,4% случаев начальных и в 27,1% клинических форм тугоухости и позволил определить группы пациентов, нуждающихся в дальнейшем в проведении обязательной специализированной сурдологической помощи.

Таким образом, включение в арсенал скрининговых методов оценки общего здоровья анкетирования как начального этапа по выявлению изменений в слуховом анализаторе в проведенном исследовании продемонстрировало ряд важных в клиническом и социальном плане результатов. Возможность использования полученных результатов эпидемиологического исследования по выявлению доклинических форм тугоухости с применением анкетирования врачами общего профиля и узкими специалистами позволяет во многом решить вопросы ранней диагностики сенсоневральных нарушений.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование одобрено независимым Этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 82 от 18 октября 2019 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study was approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Protocol No. 82 of 18 October, 2019.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brown C.S., Emmett S.D., Robler S.K., Tucci D.L. Global Hearing Loss Prevention. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 2018; 51(3): 575–592. DOI: 10.1016/j.otc.2018.01.006
2. Косьяков С.Я., Кирдеева А.И. Этиопатогенетические аспекты идиопатической нейросенсорной тугоухости. *Вестник оториноларингологии.* 2017; 82(2): 95–101. DOI: 10.17116/otorino201681695-101
3. Win K.N., Balalla N.B., Lwin M.Z., Lai A. Noise-Induced Hearing Loss in the Police Force. *Saf. Health. Work.* 2015; 6(2): 134–138. DOI: 10.1016/j.shaw.2015.01.002
4. Koide Y., Teranishi M., Sugiura S., Uchida Y., Nishio N., Kato K., et al. Association between Uncoupling Protein 2 Gene Ala55val Polymorphism and Sudden Sensorineural Hearing Loss. *J. Int. Adv. Otol.* 2018; 14(2): 166–169. DOI: 10.5152/iao.2018.5442
5. Bommakanti K., Iyer J.S., Stankovic K.M. Cochlear histopathology in human genetic hearing loss: State of the science and future prospects. *Hear. Res.* 2019; 382: 107785. DOI: 10.1016/j.heares.2019.107785
6. Raymond M., Walker E., Dave I., Dedhia K. Genetic testing for congenital non-syndromic sensorineural hearing loss. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2019; 124: 68–75. DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.05.038
7. Евдокимова А.Г., Юнко С.А., Гунчиков М.В. Артериальная гипертензия и нейросенсорная тугоухость: актуальность проблемы и особенности лечения (фокус на Олмесартан). *Медицинский совет.* 2015; 2: 46–51. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-2-46-51
8. Przewoźny T., Gójska-Grymajło A., Kwarciany M., Graff B., Szmuda T., Gąsecki D., Narkiewicz K. Hypertension is associated with dysfunction of both peripheral and central auditory system. *J. Hypertens.* 2016; 34(4): 736–744. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000803
9. Przewoźny T., Gójska-Grymajło A., Kwarciany M., Gąsecki D., Narkiewicz K. Hypertension and cochlear hearing loss. *Blood Press.* 2015; 24(4): 199–205. DOI: 10.3109/08037051.2015.1049466
10. Zhang X., Weng Y., Xu Y., Xiong H., Liang M., Zheng Y., Ou Y. Selected Blood Inflammatory and Metabolic Parameters Predicted Successive Bilateral Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Dis. Markers.* 2019; 2019: 7165257. DOI: 10.1155/2019/7165257
11. He Z.H., Li M., Zou S.Y., Liao F.L., Ding Y.Y., Su H.G., et al. Protection and Prevention of Age-Related Hearing Loss. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1130: 59–71. DOI: 10.1007/978-981-13-6123-4_4
12. Ciorba A., Guidi M.P., Skarżyński P.H., Bianchini C., Rosignoli M., Mazzoli M., et al. Rehabilitation of Severe to Profound Sensorineural Hearing Loss in Adults: Audiological Outcomes. *Ear. Nose. Throat. J.* 2019; 145561319892461. DOI: 10.1177/0145561319892461
13. Jafari Z., Kolb B.E., Mohajerani M.H. Age-related hearing loss and tinnitus, dementia risk, and auditory amplification outcomes. *Ageing. Res. Rev.* 2019; 56: 100963. DOI: 10.1016/j.arr.2019.100963
14. Hatzopoulos S. *Advances in Clinical Audiology.* Intech Inc.; 2017. 258 p. DOI: 10.5772/63685
15. Marinho A.C.A., Pereira E.C.S., Torres K.K.C., Miranda A.M., Ledesma A.L.L. Evaluation of newborn hearing screening program. *Rev. Saude. Publica.* 2020; 54: 44. DOI: 10.11606/s1518-8787.2020054001643
16. Patel R., McKinnon B.J. Hearing Loss in the Elderly. *Clin. Geriatr. Med.* 2018; 34(2): 163–174. DOI: 10.1016/j.cger.2018.01.001
17. Панкова В.Б., Скрыбина Л.Ю., Каськов Ю.Н. Распространенность и особенности экспертных решений при профессиональной тугоухости у работников транспорта (на примере железнодорожного и воздушного транспорта). *Вестник оториноларингологии.* 2016; 81(1): 13–18. DOI: 10.17116/otorino20168113-18
18. Лазарева Л.А., Суцева Н.А., Музаева Б.Р., Абиев В.К. Способ скринингового эпидемиологического исследования сенсонеуральных нарушений слуха у взрослых и возможности его применения в оптимизации лечебных и реабилитационных мероприятий. *Российская оториноларингология.* 2018; 5(96): 58–65. DOI: 10.18692/1810-4800-2018-5-58-65
19. Jia J. Computational statistics. *Handbook of Medical Statistics.* WORLD SCIENTIFIC. 2017; 391–424. DOI: 10.1142/9789813148963_0013

REFERENCES

1. Brown C.S., Emmett S.D., Robler S.K., Tucci D.L. Global Hearing Loss Prevention. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 2018; 51(3): 575–592. DOI: 10.1016/j.otc.2018.01.006
2. Kosyakov S.Ya., Kirdeeva A.I. The etiopathogenetic aspects of idiopathic sensorineural impairment of hearing. *Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2017;

- 82(2): 95–101 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/otorino201681695-101
3. Win K.N., Balalla N.B., Lwin M.Z., Lai A. Noise-Induced Hearing Loss in the Police Force. *Saf. Health. Work.* 2015; 6(2): 134–138. DOI: 10.1016/j.shaw.2015.01.002
 4. Koide Y., Teranishi M., Sugiura S., Uchida Y., Nishio N., Kato K., et al. Association between Uncoupling Protein 2 Gene Ala55val Polymorphism and Sudden Sensorineural Hearing Loss. *J. Int. Adv. Otol.* 2018; 14(2): 166–169. DOI: 10.5152/iao.2018.5442
 5. Bommakanti K., Iyer J.S., Stankovic K.M. Cochlear histopathology in human genetic hearing loss: State of the science and future prospects. *Hear. Res.* 2019; 382: 107785. DOI: 10.1016/j.heares.2019.107785
 6. Raymond M., Walker E., Dave I., Dedhia K. Genetic testing for congenital non-syndromic sensorineural hearing loss. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2019; 124: 68–75. DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.05.038
 7. Evdokimova A.G., Yunko S.A., Gunchikov M.V. Hypertension and sensorineural hearing loss: relevance of the problem and the specifics of treatment (focus on Olmesartan). *Medical Council.* 2015; 2: 46–51 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21518/2079-701X-2015-2-46-51
 8. Przewoźny T., Gójska-Grymajło A., Kwarciany M., Graff B., Szmuda T., Gąsecki D., Narkiewicz K. Hypertension is associated with dysfunction of both peripheral and central auditory system. *J. Hypertens.* 2016; 34(4): 736–744. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000803
 9. Przewoźny T., Gójska-Grymajło A., Kwarciany M., Gąsecki D., Narkiewicz K. Hypertension and cochlear hearing loss. *Blood Press.* 2015; 24(4): 199–205. DOI: 10.3109/08037051.2015.1049466
 10. Zhang X., Weng Y., Xu Y., Xiong H., Liang M., Zheng Y., Ou Y. Selected Blood Inflammatory and Metabolic Parameters Predicted Successive Bilateral Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Dis. Markers.* 2019; 2019: 7165257. DOI: 10.1155/2019/7165257
 11. He Z.H., Li M., Zou S.Y., Liao F.L., Ding Y.Y., Su H.G., et al. Protection and Prevention of Age-Related Hearing Loss. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1130: 59–71. DOI: 10.1007/978-981-13-6123-4_4
 12. Ciorba A., Guidi M.P., Skarżyński P.H., Bianchini C., Rosignoli M., Mazzoli M., et al. Rehabilitation of Severe to Profound Sensorineural Hearing Loss in Adults: Audiological Outcomes. *Ear. Nose. Throat. J.* 2019; 145561319892461. DOI: 10.1177/0145561319892461
 13. Jafari Z., Kolb B.E., Mohajerani M.H. Age-related hearing loss and tinnitus, dementia risk, and auditory amplification outcomes. *Ageing. Res. Rev.* 2019; 56: 100963. DOI: 10.1016/j.arr.2019.100963
 14. Hatzopoulou S. *Advances in Clinical Audiology.* Intech Inc.; 2017. 258 p. DOI: 10.5772/63685
 15. Marinho A.C.A., Pereira E.C.S., Torres K.K.C., Miranda A.M., Ledesma A.L.L. Evaluation of newborn hearing screening program. *Rev. Saude. Publica.* 2020; 54: 44. DOI: 10.11606/s1518-8787.2020054001643
 16. Patel R., McKinnon B.J. Hearing Loss in the Elderly. *Clin. Geriatr. Med.* 2018; 34(2): 163–174. DOI: 10.1016/j.cger.2018.01.001
 17. Pankova V.B., Skryabina L.Yu., Kas'kov Yu.N. The prevalence of hearing impairment in transport workers and peculiarities of management of occupational loss of hearing (as exemplified by the situation in the air and railway transport). *Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2016; 81(1): 13–18 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/otorino201681113-18
 18. Lazareva L.A., Suscheva N.A., Muzaeva B.R., Abaev V.K. A method of screening epidemiological examination of sensorineural hearing disorders in adults and the possibility of its application in optimization of treatment and rehabilitation activities. *Russian Otorhinolaryngology.* 2018; 5(96): 58–65 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18692/1810-4800-2018-5-58-65
 19. Jia J. Computational statistics. *Handbook of Medical Statistics.* WORLD SCIENTIFIC. 2017; 391–424. DOI: 10.1142/9789813148963_0013

ВКЛАД АВТОРОВ

Лазарева Л.А.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных

и других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Разработка методологии — разработка дизайн методологии.

Азаматова С.А.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственно-

сти за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка дизайн методологии.

Кекелия А.Г.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Жуган Е.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Цыпленков Л.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Музаева Б.Р.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Элизбарян И.С.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Lazareva L.A.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout; preparation and presentation of final work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Methodology development — methodology development and design.

Azamatova S.A.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment. Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Methodology development — methodology development and design.

Kekeliya A.G.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Zhugan E.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Tsiplenkov L.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Muzaeva B.R.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Elizbaryan I.S.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Лазарева Лариса Анатольевна* — доктор медицинских наук; профессор кафедры ЛОР-болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0778-9898>

Контактная информация: e-mail: larisa_lazareva@mail.ru; тел: +7 (918) 486-86-80;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

Азаматова Саида Аслановна — врач сурдологоториноларинголог Адыгейского республиканского центра реабилитации слуха государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Адыгея «Адыгейская республиканская клиническая больница».

<https://orcid.org/0000-0002-3753-0182>

Кекелия Анзор Гургамиевич — студент 6 курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2643-2317>

Larisa A. Lazareva* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Otorhinolaryngology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-0778-9898>

Contact information: tel.: +7(918) 486-86-80; e-mail: larisa_lazareva@mail.ru;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

Saida A. Azamatova — Physician (audiology, otorhinolaryngology), Adygeyan Republican Centre for Hearing Rehabilitation, Adygeyan Republican Clinical Hospital.

<https://orcid.org/0000-0002-3753-0182>

Anzor G. Kekeliya — Graduate Student (6th year), Faculty of Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-2643-2317>

Жуган Елена Владимировна — студентка 6 курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4008-5099>

Цыпленков Ларион Владимирович — студент 6 курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2621-9612>

Музаева Берлант Рамзановна — аспирант кафедры ЛОР-болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-8930-0645>

Элизбарян Игорь Семенович — ординатор 1 года обучения кафедры ЛОР-болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0412-0275>

Elena V. Zhugan — Graduate Student (6th year), Faculty of Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4008-5099>

Larion V. Tsyplenkov — Graduate Student (6th year), Faculty of Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-2621-9612>

Berlant R. Muzaeva — Postgraduate Student, Chair of Otorhinolaryngology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-8930-0645>

Igor S. Elizbaryan — Clinical Resident (1st year), Chair of Otorhinolaryngology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-0412-0275>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ: ПРОБЛЕМЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

А. В. Фендрикова^{1,*}, В. В. Скибицкий¹, Е. С. Гаркуша¹, А. И. Чесникова²,
М. Е. Стаценко³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Нахичеванский переулок, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
пл. Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, 400131, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Эффективная фармакотерапия резистентной артериальной гипертензии — одна из сложных проблем современной медицины. Точная распространенность резистентной артериальной гипертензии неизвестна, а патогенетические механизмы ее возникновения активно изучаются. Один из важных компонентов формирования — солечувствительность пациентов. Вместе с тем возможность применения комбинированной антигипертензивной терапии с учетом солечувствительности больных резистентной артериальной гипертензией недостаточно изучена.

Цель исследования — оценить возможность индивидуализированной фармакотерапии у солечувствительных и солерезистентных пациентов с резистентной артериальной гипертензией.

Методы. Исследование являлось нерандомизированным контролируемым. Длительность наблюдения составила 48 недель. Всем больным исходно и через 48 недель лечения проводилось суточное мониторирование артериального давления. До начала терапии определялась чувствительность пациентов к соли с использованием суточного мониторирования артериального давления на фоне проведения нагрузки солью (проба В.И. Харченко). На основании результатов пробы на солечувствительность были сформированы две группы пациентов: солечувствительные ($n = 67$) и солерезистентные ($n = 54$). Независимо от солечувствительности больным назначалась комбинированная терапия: эналаприл 10 мг 2 раза в сутки, амлодипин 10 мг/сутки, гидрохлоротиазид 12,5 мг/сутки, алискирен 150 мг/сутки. Через три недели в случае отсутствия достижения целевого уровня артериального давления дозу алискирена увеличивали до 300 мг/сутки. Через 48 недель оценивалась эффективность фармакотерапии на основании результатов суточного мониторирования артериального давления. Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 6.10 (StatSoftInc, США), применялись методы непараметрической статистики.

Результаты. В исследование включен 121 пациент с резистентной артериальной гипертонией, медиана возраста — 63 [58; 67] года. На фоне терапии целевой уровень артериального давления регистрировался в 1-й группе у 29 (43,4%), во 2-й группе — у 38 (70,4%) больных ($p < 0,05$ при межгрупповом сравнении). Через 48 недель регистрировалось статистически значимое уменьшение всех изучаемых показателей суточного мониторирования артериального давления в обеих группах. Терапия сопровождалась нормализацией суточного профиля артериального давления у 62,1% пациентов 1-й группы и 68,4% — 2-й группы. При проведении сравнительного анализа выраженности динамики параметров суточного мониторирования артериального давления было выявлено более выраженное их снижение в группе солерезистентных больных по сравнению с солечувствительными.

Заключение. Определение чувствительности к соли у пациентов с резистентной артериальной гипертонией позволяет индивидуализировать антигипертензивную фармакотерапию с учетом возможных механизмов поддержания высокого артериального давления. Применение комбинированной терапии, включающей алискирен, обеспечивает статистически более выраженный антигипертензивный эффект в группе солерезистентных больных по сравнению с солечувствительными.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертония, комбинированная антигипертензивная фармакотерапия, солечувствительность

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Фендрикова А.В., Скибицкий В.В., Гаркуша Е.С., Чесникова А.И., Стаценко М.Е. Резистентная артериальная гипертония: проблемы и возможности индивидуализированной фармакотерапии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(5): 60–73. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-60-73>

Поступила 23.07.2020

Принята после доработки 20.08.2020

Опубликована 27.10.2020

RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION: PROBLEMS AND OPPORTUNITIES FOR PERSONALISED DRUG THERAPY

Alexandra V. Fendrikova^{1,*}, Vitaliy V. Skibitskiy¹, Ekaterina S. Garkusha¹,
Anna I. Chesnikova², Mikhail E. Statsenko³

¹Kuban State Medical University,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

²Rostov State Medical University,
Nakhichevanskiy per., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia

³Volgograd State Medical University,
Pavshikh Bortsov sq., 1, Volgograd, 400131, Russia

ABSTRACT

Background. Effective drug therapy for resistant arterial hypertension is among major problems in modern medicine. The actual prevalence of resistant arterial hypertension is unknown, and its pathogenetic mechanisms are actively investigated. Among its important components is salt-sensitivity of the patient. At the same time, efficacy of combined antihypertensive therapy in relation to salt-sensitivity of patients with resistant arterial hypertension is not fully understood.

Objectives. Efficacy assessment of personalised drug therapy in salt-sensitive and salt-resistant patients with resistant arterial hypertension.

Methods. We conducted a non-randomised controlled study with the observation time of 48 weeks. All patients had ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in the onset and past 48 weeks of treatment. Prior to therapy, the patient's salt-sensitivity was determined with ABPM in salt loading (V.I. Kharchenko's test). Two cohorts were formed with respect to the test results to include salt-sensitive ($n = 67$) and salt-resistant ($n = 54$) patients. Both cohorts received a combined therapy: enalapril 10 mg twice a day, amlodipine 10 mg/day, hydrochlorothiazide 12.5 mg/day, aliskiren 150 mg/day. If a target blood pressure was not observed in 3 weeks, aliskiren was elevated to 300 mg/day. Therapeutic efficacy was assessed with ABPM after 48 weeks. Non-parametric statistical analysis was performed using Statistica 6.10 (StatSoftInc, USA).

Results. The study included 121 patients with resistant arterial hypertension, median age 63 [58;67]. With background therapy, the target blood pressure was observed in 29 (43.4%) patients in cohort 1 and in 38 (70.4%) — in cohort 2 (intergroup $p < 0.05$). Statistically significant lower ABPM values were registered in both cohorts after 48 weeks. Daily blood pressure normalised with therapy in 62.1% of patients in cohort 1 and in 68.4% — in cohort 2. The salt-resistant cohort exhibited a more pronounced reduction in ABPM values compared to salt-sensitive patients.

Conclusion. Salt-sensitivity is a factor for personalising antihypertensive drug therapy in patients with resistant arterial hypertension due to specificity of mechanisms for maintaining high blood pressure. Combined antihypertensive therapy with aliskiren is statistically more effective in salt-resistant than in salt-sensitive patients.

Keywords: resistant arterial hypertension, combined antihypertensive drug therapy, salt-sensitivity

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Fendrikova A.V., Skibitskiy V.V., Garkusha E.S., Chesnikova A.I., Statsenko M.E. Resistant arterial hypertension: problems and opportunities for personalised drug therapy. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(5): 60–73. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-60-73>

Submitted 23.07.2020

Revised 20.08.2020

Published 27.10.2020

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы существенно изменились взгляды на диагностику и фармакотерапию резистентной артериальной гипертонии (РАГ). До недавнего времени термины «резистентная артериальная гипертония» и «рефрактерная артериальная гипертония» считались синонимами и подразумевали отсутствие контроля артериального давления (АД) у пациентов, получающих на фоне изменения образа жизни три антигипертензивных препарата в полных дозах, один из которых — диуретик [1]. В 2017 году эксперты Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца, объединившись, опубликовали очередные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии (АГ) [2]. В данном документе было предложено выделять два клинических фенотипа неконтролируемой артериальной гипертонии: резистентная и рефрактерная артериальная гипертония. Согласно Американским рекомендациям артериальная гипертония считается резистентной в случае недостижения целевого уровня АД при назначении трех антигипертен-

зивных препаратов в максимальных или максимально переносимых дозах, включая диуретик или при условии, что АД контролируется применением четырех и более антигипертензивных средств (контролируемая резистентная АГ) [2, 3]. В случае если у больного уровни АД выше целевых на фоне приема пяти и более антигипертензивных препаратов, включая хлорталидон и спиронолактон, АГ расценивается как рефрактерная [2]. Несмотря на то что подобный взгляд на определение неконтролируемой АГ достаточно популярен среди экспертов, национальные Клинические рекомендации по диагностике и лечению АГ у взрослых считают предпочтительным общий термин «резистентная артериальная гипертония» независимо от того, получает пациент четыре или более антигипертензивных средства [4].

Можно полагать, что подобные различия во взглядах экспертов свидетельствуют об актуальности проблемы и необходимости дальнейшего изучения как распространенности РАГ, так и механизмов ее возникновения, а также поиска новых подходов к ее эффективной терапии.

Точная распространенность РАГ неизвестна, имеющиеся данные достаточно противоречивы. Отчасти это связано с анализом разных категорий больных. Например, истинная РАГ в общей популяции пациентов с АГ составляет около 10% [5]. В крупном метаанализе, включавшем более 3 миллионов лиц с артериальной гипертонией, РАГ регистрировалась у 10,3% больных [6]. В то же время ее частота варьировала при различных коморбидных состояниях: 4,9% — при ожирении, 12,3% — у пожилых, 22,9% — при хронической болезни почек, 56% — у лиц с почечным трансплантатом [6]. Таким образом, распространенность РАГ мозаична и зависит от ряда факторов (возраст, сопутствующие заболевания и т. д.).

Тем не менее не вызывает сомнения, что наличие РАГ существенно ухудшает прогноз пациентов. По сравнению с лицами, контролирующими АД, больные РАГ имеют значительно более высокий риск поражения органов-мишеней, развития инсульта, инфаркта миокарда, почечной недостаточности, сердечной недостаточности и смерти [7–9].

Таким образом, поиск возможностей эффективного контроля АД у больных с истинной РАГ остается достаточно актуальным. Современные Российские и Европейские рекомендации предлагают в данной ситуации назначить пациенту спиронолактон или другой диуретик или бета-адреноблокатор/альфа-адреноблокатор/моксонидин [4, 5]. Вместе с тем представляется важным изучение эффективности при РАГ и других препаратов, в частности прямых ингибиторов ренина (ПИР). Данный класс препаратов, на наш взгляд, в реальной клинической практике незаслуженно «отодвинут» на задний план. В то же время интерес к нему не угас, и в настоящее время продолжается активное исследование возможностей применения прямого ингибитора ренина алискирена.

Кроме того, успешная терапия РАГ, вероятно, во многом определяется возможными патогенетическими механизмами, лежащими в основе рефрактерности к лечению. Хорошо известно, что РАГ достаточно часто регистрируется у лиц с ожирением, хроническими заболеваниями почек, синдромом обструктивного ночного апноэ, сахарным диабетом и т. д. [2]. Важное место в формировании рефрактерности играет солечувствительность [2, 10]. У солечувствительных пациентов, в отличие от солерезистентных, нарушается прессорный натрийурез, в результате чего повышается реабсорбция натрия в дистальных отделах нефрона [11]. При этом активность ренин-ангиотензиновой системы, как правило, не изменена или снижена.

Тем не менее эффективность многокомпонентной антигипертензивной терапии, включающей

ПИР, у больных РАГ с учетом солечувствительности практически не изучена.

Цель исследования — оценить возможность индивидуализированной фармакотерапии у солечувствительных и солерезистентных пациентов с РАГ.

МЕТОДЫ

Исследование проводилось на клинической базе МУЗ «Городская больница № 2» (ныне — государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар) (ГБУЗ «ККБ № 2») и являлось нерандомизированным контролируемым.

Пациенты последовательно включались в исследование после оценки соответствия их критериям включения и исключения. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Следует отметить, что при формировании когорты больных с РАГ проводилось обследование (инструментальное), а также тщательный опрос для исключения факторов, способствующих плохому контролю АД: неприверженность антигипертензивной терапии, прием препаратов, повышающих АД, синдром обструктивного апноэ во сне, гипертония «белого халата».

Всем пациентам при включении в исследование дважды с промежутком в 7 дней проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) (аппаратный комплекс СМАД МнСДП-2, Россия) с оценкой показателей систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) в среднем за сутки (мм рт. ст.), в дневные и ночные часы (мм рт. ст.), вариабельности АД (мм рт. ст.), индекса времени (ИВ) АГ (%), скорости утреннего подъема (СУП) АД (мм рт. ст.), а также суточного индекса (%). На основании величины суточного индекса выделяли 4 типа суточного профиля АД (СМАД): «dipper», «non-dipper», «over-dipper» и «nightheaker».

Исходные результаты СМАД использовались в дальнейшем для оценки степени снижения изучаемых показателей на фоне антигипертензивной терапии. Повторное СМАД проводилось для определения солечувствительности больных после 7-дневной низкосолевой диеты (потребление в течение суток не более 2 граммов поваренной соли и 1,5 л жидкости). В день мониторингования пациенту предлагалось принять 150 мл дистиллированной воды с растворенным в ней 220 мг/кг хлорида натрия (методика В. И. Харченко). Больной расценивался как «солечувствительный», если при проведении повторного СМАД регистрировалось повышение

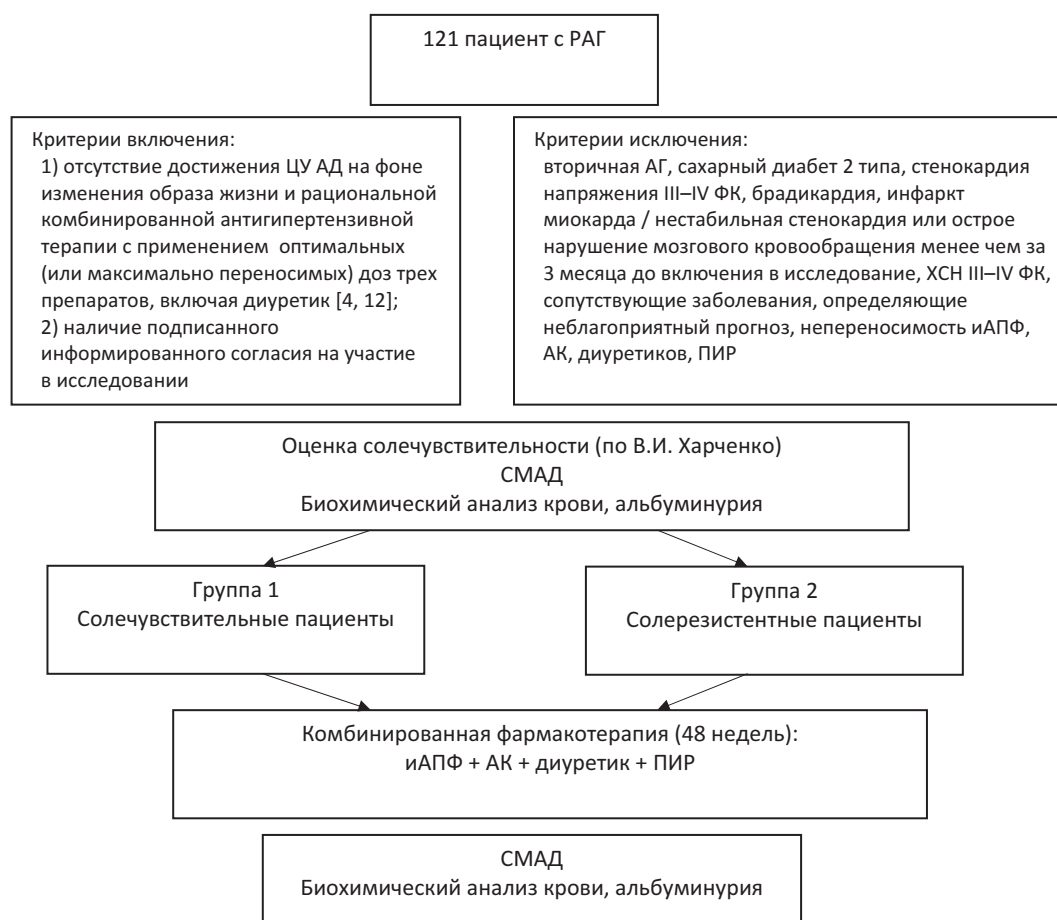


Рис. 1. Дизайн исследования.

Примечание: ЦУ — целевой уровень, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, АК — антагонист кальция, ПИР — прямой ингибитор ренина.

Fig. 1. Experimental design.

Note: ЦУ — target pressure, ФК — functional class, ХСН — chronic cardiac failure, иАПФ — angiotensin-converting enzyme inhibitor, АК — calcium antagonist, ПИР — direct renin inhibitor.

среднесуточных показателей САД и/или ДАД на 5 мм рт. ст. и более [12].

На основании результатов данной пробы были сформированы две группы пациентов: 1-я группа ($n = 67$) — солечувствительные, 2-я группа ($n = 54$) — солерезистентные.

Больным обеих групп была рекомендована комбинированная фармакотерапия: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эналаприл 10 мг 2 раза в сутки (Ренитек, MSD), дигидропиридиновый антагонист кальция (АК) амлодипин 10 мг/сутки (Нормодипин, GedeonRichter), тиазидный диуретик гидрохлоротиазид 12,5 мг/сутки (Гипотиазид, GedeonRichter), ПИР алискирен 150 мг/сутки (Расилез, Novartis). Через 3 недели в случае отсутствия достижения целевого уровня (ЦУ) АД дозу алискирена увеличивали до 300 мг/сутки. В случае если на фоне 3-недельной полноразовой терапии целевые

значения АД не регистрировались, проводилась коррекция лечения и пациенты исключались из данного фрагмента исследования.

Через 48 недель наблюдения лицам, достигшим ЦУ АД, выполнялось СМАД.

В течение всего периода наблюдения осуществлялись телефонные контакты с пациентами для своевременного выявления и коррекции недостаточной приверженности терапии.

Всем больным исходно и через 48 недель оценивались биохимические показатели: электролиты (натрий, калий; ммоль/л), креатинин сыворотки крови (мкмоль/л) с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (формула СКД-EPI), суточная альбуминурия (мг/сут).

Учитывая то, что пациенты были отнесены к категории высокого/очень высокого риска, кроме антигипертензивной терапии им был реко-

мендован прием статинов в индивидуально подобранной дозе.

Результаты исследования обработаны с использованием программы Statistica 6.10 (StatSoftInc, США). Размер выборки предварительно не рассчитывался. Количественные признаки представлены медианами Me [25%; 75%]. Различия количественных показателей выборок оценивались с помощью *U*-критерия Манна — Уитни (для двух независимых групп), критерия Вилкоксона (для зависимых групп); качественных показателей — с применением критерия χ^2 в модификации Пирсона, а при недостаточном количестве пациентов в группе — критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование был включен 121 пациент с РАГ, медиана возраста составила 63 [58; 66] года.

На момент включения в исследование пациенты обеих групп оказались сопоставимы по оцениваемым анамнестическим, антропометрическим и клиническим параметрам (табл. 1).

Через 6 недель лечения в 1-й группе ЦУ АД был зарегистрирован у 29 (43,4%), во 2-й группе — у 38 (70,4%) больных ($p < 0,05$ при межгрупповом сравнении).

На фоне длительной четырехкомпонентной терапии у солечувствительных пациентов отмечалась статистически значимая позитивная динамика всех изучаемых параметров СМАД (табл. 2).

Кроме того, в 1-й группе через 48 недель лечения статистически значимо увеличилось количество пациентов с оптимальным снижением АД в ночные часы (профиль «dipper») и уменьшилось — с профилем АД «non-dipper» (рис. 2). Такой тип суточной кривой АД, как «nighth-peaker» исходно и на фоне терапии, не определялся.

Таблица 1. Клиническая характеристика солечувствительных и солерезистентных пациентов с РАГ на момент включения в исследование

Table 1. Baseline clinical profile in salt-sensitive and salt-resistant patients with resistant arterial hypertension

Показатель	Группа 1 Солечувствительные пациенты (n = 67)	Группа 2 Солерезистентные пациенты (n = 54)
Возраст, лет	64 [58; 66]	63 [59; 67]
Длительность АГ, лет	11 [8; 13]	12 [7,5; 14]
Количество мужчин, n (%)	26 (38,8)	24 (44,4)
Количество женщин, n (%)	41 (61,2)	30 (55,6)
Офисное САД, мм рт. ст.	164 [160; 170]	162 [160; 168]
Офисное ДАД, мм рт. ст.	99 [97; 104]	98 [96; 102]
ЧСС, уд/мин	85 [83; 89]	82 [80; 88]
ИМТ, кг/м ²	33,1 [32,5; 36,1]	32,6 [31,8; 35,6]

Таблица 2. Изменение основных показателей СМАД в группе солечувствительных пациентов (группа 1), достигших ЦУ АД, на фоне четырехкомпонентной антигипертензивной терапии

Table 2. ABPM profile dynamics in salt-sensitive patients (cohort 1) reaching target BP under four-component antihypertensive therapy

Показатели	До лечения	Через 48 недель	Δ%
САД ₂₄ , мм рт. ст.	163 [160; 168]	131 [130; 134]	-19,2*
ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	94 [93; 97]	84 [83; 85]	-10,6*
САДд, мм рт. ст.	167 [164; 174]	134,5 [133; 135]	-21,8*
ДАДд, мм рт. ст.	99 [96; 100]	85,5 [85; 87]	-10,9*
САДн, мм рт. ст.	148 [141; 149]	126,5 [122; 129]	-15,4*
ДАДн, мм рт. ст.	92 [86; 94]	74 [70; 79]	-17,2*
ИБ САД, %	53 [52; 56]	32 [24; 36]	-41,6*
ИБ ДАД, %	35 [34; 37]	23 [21; 25]	-32,9*
ВарСАД, мм рт. ст.	28 [27; 29]	15 [14; 16]	-45,1*
ВарДАД, мм рт. ст.	23 [22; 25]	11 [10; 13]	-51,1*
СУП САД, мм рт. ст.	31 [29; 32]	28 [24; 30]	-10,0*
СУП ДАД, мм рт. ст.	24 [22; 25]	23 [20; 26]	-4,1*

Примечание: Δ% — разница между показателями до и через 48 недель лечения в %; * — $p < 0,05$ для различий между показателями исходно и на фоне лечения.

Note: Δ% — difference between values prior to and after 48 weeks of treatment, %; * — $p < 0.05$ for baseline vs. treatment value comparisons

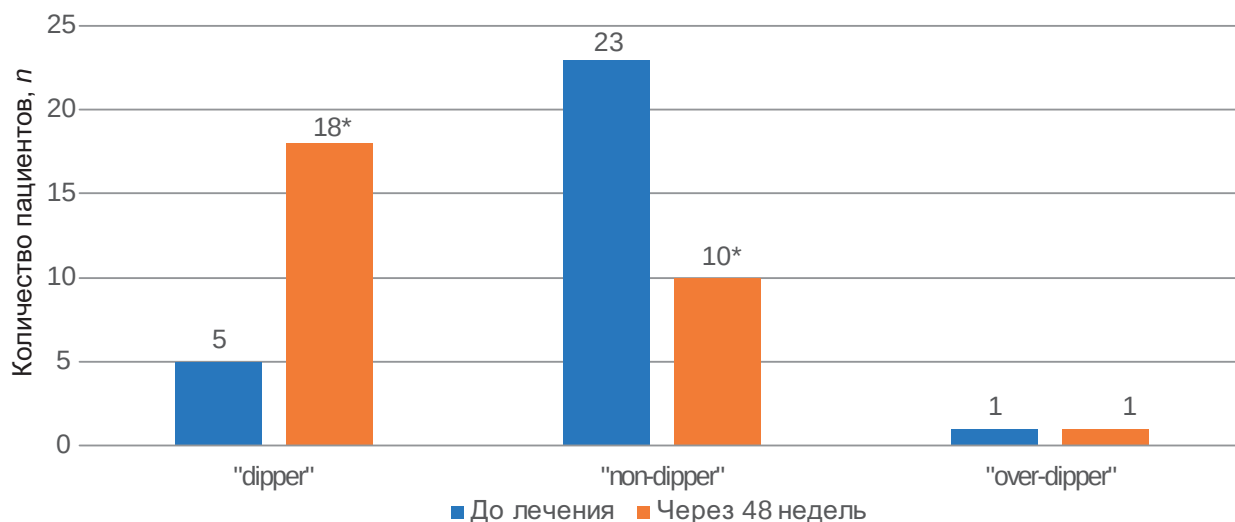


Рис. 2. Количество солечувствительных пациентов с различными типами СМАД до и через 48 недель лечения.

Примечание: * — $p < 0,05$ для различий между показателями исходно и на фоне лечения.

Fig. 2. Number of salt-sensitive patients with different daily BP profiles prior to and after 48 weeks of treatment.

Note: * — $p < 0.05$ for baseline vs. treatment value comparisons.

Таблица 3. Изменение основных показателей СМАД в группе солерезистентных пациентов (группа 2), достигших ЦУ АД, на фоне четырехкомпонентной антигипертензивной терапии

Table 3. ABPM profile dynamics in salt-resistant patients (cohort 2) reaching target BP under four-component antihypertensive therapy

Показатели	До лечения	Через 48 недель	Δ%
САД ₂₄ , мм рт. ст.	166 [164; 168]	128 [127; 130]	-21*
ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	96 [94; 97]	83 [82; 85]	-12,5*
САДд, мм рт. ст.	171 [168; 177]	134 [132; 137]	-20,5*
ДАДд, мм рт. ст.	98 [96; 100]	86 [85; 87]	-13,1*
САДн, мм рт. ст.	148 [145; 155]	121 [119; 123]	-21,6*
ДАДн, мм рт. ст.	92 [86; 94]	72 [68; 73]	-20,4*
ИБ САД, %	53 [52; 56]	19 [19; 21]	-64,1*
ИБ ДАД, %	36 [34; 37]	17 [16; 19]	-51,3*
ВарСАД, мм рт. ст.	28 [27; 29]	13 [12; 13]	-53,5*
ВарДАД, мм рт. ст.	24 [22; 26]	11 [9; 12]	-54,5*
СУП САД, мм рт. ст.	31 [29; 32]	17 [14; 19]	-44,4*
СУП ДАД, мм рт. ст.	24 [23; 25]	12 [11; 15]	-45,4*

Примечание: Δ% — разница между показателями до и через 48 недель лечения в %; * — $p < 0,05$ для различий между показателями исходно и на фоне лечения.

Note: Δ% — difference between values prior to and after 48 weeks of treatment, %; * — $p < 0.05$ for baseline vs. treatment value comparisons.

В группе солерезистентных больных через 48 недель фармакотерапии также имела место значимая позитивная динамика всех параметров СМАД (табл. 3).

Через 48 недель лечения во 2-й группе регистрировалось статистически значимое увеличение количества больных с физиологическим профилем «dipper» (рис. 3).

При сравнении эффективности четырехкомпонентной терапии, включающей алискирен, было

обнаружено более выраженное уменьшение показателей СМАД в группе солерезистентных больных по сравнению с солечувствительными (табл. 4).

Несмотря на выявленные преимущества влияния комбинированной фармакотерапии на большинство параметров СМАД у солерезистентных пациентов, статистически значимых различий по количеству пациентов с различными типами суточной кривой между группами на фоне лечения не отмечалось.

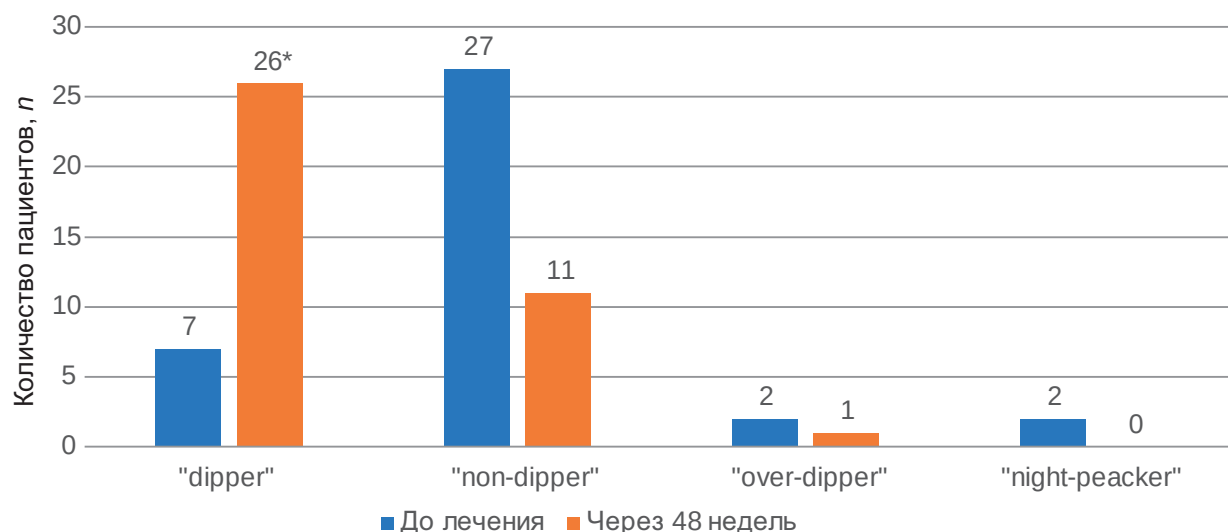


Рис. 3. Количество солерезистентных пациентов с различными типами СМАД до и через 48 недель лечения.

Примечание: * — $p < 0,05$ для различий между показателями исходно и на фоне лечения.

Fig. 3. Number of salt-resistant patients with different daily BP profiles prior to and after 48 weeks of treatment.

Note: * — $p < 0.05$ for baseline vs. treatment value comparisons.

Таблица 4. Сравнительная антигипертензивная эффективность четырехкомпонентной терапии у солечувствительных и солерезистентных пациентов

Table 4. Comparative efficacy of four-component antihypertensive therapy in salt-sensitive and salt-resistant patients

Показатели	Группа 1 Солечувствительные пациенты (n = 29) Δ%	Группа 2 Солерезистентные пациенты (n = 38) Δ%	$p\Delta\%_{1-2}$
САД ₂₄ , мм рт. ст.	-19,2	-20,99	0,045
ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	-10,6	-12,5	0,045
САДд, мм рт. ст.	-21,8	-20,5	нд
ДАДд, мм рт. ст.	-10,9	-13,1	нд
САДн, мм рт. ст.	-15,4	-21,6	0,001
ДАДн, мм рт. ст.	-17,2	-20,4	нд
ИБ САД, %	-41,6	-64,1	0,001
ИБ ДАД, %	-32,9	-51,3	0,001
ВарСАД, мм рт. ст.	-45,1	-53,5	0,001
ВарДАД, мм рт. ст.	-51,1	-54,5	нд
СУП САД, мм рт. ст.	-10,0	-44,4	0,001
СУП ДАД, мм рт. ст.	-4,1	-45,4	0,001

Примечание: Δ% — разница (в %) показателей через 48 недель лечения по сравнению с исходными; $p\Delta\%_{1-2}$ — для различий степени изменения показателей СМАД через 48 недель применения четырехкомпонентной терапии в группах солечувствительных и солерезистентных пациентов; нд — недостоверно.

Note: Δ% — difference between values prior to and after 48 weeks of treatment, %; $p\Delta\%_{1-2}$ — significance for ABPM values after 48-weeks four-component therapy in salt-sensitive vs. salt-resistant patients; нд — not significant.

Таблица 5. Изменение скорости клубочковой фильтрации, уровней калия и натрия на фоне терапии у соле-чувствительных и солерезистентных пациентов**Table 5.** Therapeutic dynamics of glomerular filtration rate, potassium and sodium levels in salt-sensitive and salt-resistant patients

Показатели	Группа 1 Солечувствительные пациенты		Группа 2 Солерезистентные пациенты	
	до лечения	через 48 недель	до лечения	через 48 недель
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	61,0 [57,0; 63,0]	82,0 [72,0; 90,3]*	63,0 [55,0; 66,0]	78,0 [73,0; 88,7]*
K ⁺ , ммоль/л	4,6 [4,2; 4,8]	4,7 [4,3; 4,9]	4,4 [4,0; 4,7]	4,7 [4,3; 4,8]
Na ⁺ , ммоль/л	142,0 [141,2; 143,1]	138,0 [140,1; 140,2]	140,6 [139,3; 142,2]	141,4 [138,0; 144,0]

Примечание: * — $p < 0,01$ для различий между показателями исходно и на фоне лечения.

Note: * — $p < 0.01$ for baseline vs. treatment value comparisons.

На фоне проводимого лечения в обеих группах регистрировалось существенное увеличение СКФ, плазменные уровни натрия и калия значительно не менялись (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о клинически значимой антигипертензивной эффективности четырехкомпонентной фармакотерапии, включающей ПИР алискирена, как у солечувствительных, так и солерезистентных пациентов с РАГ. В целом это согласуется с данными о возможности алискирена в максимальной дозе снижать САД на 16–55 мм рт. ст., а ДАД — на 11 мм рт. ст. [13].

Вместе с тем в группе солерезистентных больных достижение целевых значений АД наблюдалось существенно чаще (70,4% против 43,4%), а позитивные изменения показателей СМАД были более выраженными по сравнению с группой лиц, чувствительных к солевой нагрузке. Можно полагать, что формирование рефрактерности к терапии у пациентов с АГ — сложный с патогенетической точки зрения процесс, требующий индивидуализированного подхода к лечению.

Как известно, солечувствительность ассоциирована с низкой активностью ренина плазмы крови [14]. Вместе с тем у этих больных регистрируется высокая активность симпатно-адреналовой системы (САС) [15, 16]. Возникает вопрос: каким образом включение в схему антигипертензивной терапии ПИР сопровождается снижением АД у данной категории пациентов? В последние годы появились данные, свидетельствующие об опосредованном снижении активности САС на фоне длительного применения алискирена за счет влияния на центральные рецепторы первого типа к ангиотензину II [17, 18]. В качестве подтверждения данного факта можно привести

результаты экспериментальной работы, в которой интрацеребральное введение алискирена солечувствительным мышам линии *Dahl* сопровождалось предупреждением соль-индуцированной гиперсимпатикотонии [19]. Кроме того, все пациенты, включенные в исследование, получали иАПФ. Применение этого класса препаратов сопровождается повышением уровня и активности ренина плазмы [20]. Можно полагать, что дополнительное назначение ПИР в данной ситуации способствует нивелированию «ренинового» компонента повышения АД.

В то же время у солерезистентных пациентов активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в том числе ренина плазмы, достаточно высока [21, 22]. Следовательно, применение алискирена обеспечивает значимый антигипертензивный эффект, объяснимый патогенетическими особенностями повышения АД при солерезистентности. Известно, что ПИР снижают плазменную активность ренина за счет связывания с активным центром его молекулы и последующим предотвращением реализации каскада образования ангиотензина II [23]. Следовательно, алискирен способствует более полной блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что в полной мере реализуется у солерезистентных больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно заключить, что у пациентов с РАГ целесообразно проведение индивидуализированной антигипертензивной фармакотерапии, учитывающей возможные механизмы поддержания высокого АД. Один из возможных механизмов — солечувствительность больных, что определяет целесообразность оценки чувствительности к соли в данной клинической ситуации. Включение в состав комбинации антигипертензивных препаратов при РАГ прямого

ингибитора ренина алискирена обеспечивает дополнительное снижение АД независимо от солечувствительности. Тем не менее наиболее эффективна подобная комбинация у солерезистентных больных по сравнению с солечувствительными, поскольку позволяет достичь целевого АД у большего количества лиц, а также способствует более выраженному уменьшению ключевых параметров суточного мониторирования АД и нормализации суточного профиля АД у 68% пациентов.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование одобрено Этическим комитетом МУЗ «Городская больница № 2»

(ул. Красных Партизан, д. 6/2, г. Краснодар, Россия), протокол № 40 от 18.05.2011 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study was approved by the Committee for Ethics of City Hospital No. 2 (Krasnykh Partizan str., 6/2, Krasnodar, Russia), Protocol No. 40 of 18 May, 2011.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Системные гипертензии*. 2019; 16(1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
2. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E. Jr., Collins K.J., Dennison Himmelfarb C., et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018; 71(6): 1269–1324. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000066
3. Carey R.M., Calhoun D.A., Bakris G.L., Brook R.D., Daugherty S.L., Dennison-Himmelfarb C.R., et al.; American Heart Association Professional/Public Education and Publications Committee of the Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2018; 72(5):e53–e90. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000084
4. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(3): 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
5. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti-Rosei E., Azizi M., Burnier M., et al.; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2018; 36(10): 1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940
6. Noubiap J.J., Nansseu J.R., Nyaga U.F., Sime P.S., Francis I., Bigna J.J. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart*. 2019; 105(2): 98–105. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-313599
7. Sarafidis P.A., Georgianos P., Bakris G.L. Resistant hypertension — its identification and epidemiology. *Nat. Rev. Nephrol.* 2013; 9(1): 51–58. DOI: 10.1038/nrneph.2012.260
8. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J., Tavel H.M., Masoudi F.A., Margolis K.L., et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012; 125(13): 1635–1642. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064
9. Romano S., Idolazzi C., Fava C., Fondrieschi L., Celebrano M., Delva P., et al. Prevalence and Comorbidities of Resistant Hypertension: A Collaborative Population-Based Observational Study. *High. Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2018; 25(3): 295–301. DOI: 10.1007/s40292-018-0268-x
10. Rust P., Ekmekcioglu C. Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 956: 61–84. DOI: 10.1007/5584_2016_147
11. Hall J.E. Renal Dysfunction, Rather Than Nonrenal Vascular Dysfunction, Mediates Salt-Induced Hypertension. *Circulation*. 2016; 133(9): 894–906. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA
12. Скибицкий В.В., Опольская С.В., Фендрикова А.В. Антигипертензивная эффективность хронофармакотерапевтического подхода у пациентов с артериальной гипертонией, перенесших транзиторную ишемическую атаку. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018; 17(1): 10–19. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-1-10-19

13. Musini V.M., Lawrence K.A., Fortin P.M., Bassett K., Wright J.M. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 4(4): CD007066. DOI: 10.1002/14651858.CD007066.pub3
14. Athimulam S., Lazik N., Bancos I. Low-Renin Hypertension. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2019; 48(4): 701–715. DOI: 10.1016/j.ecl.2019.08.003
15. Rassler B. The Renin-Angiotensin System in the Development of Salt-Sensitive Hypertension in Animal Models and Humans. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010; 3(4): 940–960. DOI: 10.3390/ph3040940
16. Frame A.A., Puleo F., Kim K., Walsh K.R., Faudoa E., Hoover R.S., Wainford R.D. Sympathetic regulation of NCC in norepinephrine-evoked salt-sensitive hypertension in Sprague-Dawley rats. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2019; 317(6): F1623–F1636. DOI: 10.1152/ajprenal.00264.2019
17. Siddiqi L., Oey P.L., Blankestijn P.J. Aliskiren reduces sympathetic nerve activity and blood pressure in chronic kidney disease patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26(9): 2930–2934. DOI: 10.1093/ndt/gfq857
18. Okada Y., Jarvis S.S., Best S.A., Bivens T.B., Adams-Huet B., Levine B.D., Fu Q. Chronic renin inhibition lowers blood pressure and reduces upright muscle sympathetic nerve activity in hypertensive seniors. *J. Physiol.* 2013; 591(23): 5913–5922. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.261362
19. Huang B.S., White R.A., Bi L., Leenen F.H. Central infusion of aliskiren prevents sympathetic hyperactivity and hypertension in Dahl salt-sensitive rats on high salt intake. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2012; 302(7): R825–832. DOI: 10.1152/ajp-regu.00368.2011
20. Angeli F., Reboldi G., Mazzotta G., Poltronieri C., Garofoli M., Ramundo E., et al. Safety and efficacy of aliskiren in the treatment of hypertension and associated clinical conditions. *Curr. Drug. Saf.* 2012; 7(1): 76–85. DOI: 10.2174/157488612800492771
21. Yatabe M.S., Yatabe J., Yoneda M., Watanabe T., Otsuki M., Felder R.A., et al. Salt sensitivity is associated with insulin resistance, sympathetic overactivity, and decreased suppression of circulating renin activity in lean patients with essential hypertension. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 92(1): 77–82. DOI: 10.3945/ajcn.2009.29028
22. Danser A.H. The Role of the (Pro)renin Receptor in Hypertensive Disease. *Am. J. Hypertens.* 2015; 28(10): 1187–1196. DOI: 10.1093/ajh/hpv045
23. Sen S., Sabirli S., Ozyigit T., Uresin Y. Aliskiren: review of efficacy and safety data with focus on past and recent clinical trials. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2013; 4(5): 232–241. DOI: 10.1177/2040622313495288

REFERENCES

1. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019; 16(1): 6–31 (In Russ.). DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
2. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E. Jr, Collins K.J., Dennison Himmelfarb C., et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018; 71(6): 1269–1324. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000066
3. Carey R.M., Calhoun D.A., Bakris G.L., Brook R.D., Daugherty S.L., Dennison-Himmelfarb C.R., et al.; American Heart Association Professional/Public Education and Publications Committee of the Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2018; 72(5): e53–e90. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000084
4. Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(3): 3786 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
5. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., et al.; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2018; 36(10): 1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940
6. Noubiap J.J., Nansseu J.R., Nyaga U.F., Sime P.S., Francis I., Bigna J.J. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart*. 2019; 105(2): 98–105. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-313599
7. Sarafidis P.A., Georgianos P., Bakris G.L. Resistant hypertension — its identification and epidemiology. *Nat. Rev. Nephrol.* 2013; 9(1): 51–58. DOI: 10.1038/nrneph.2012.260
8. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J., Tavel H.M., Masoudi F.A., Margolis K.L., et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012; 125(13): 1635–1642. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064
9. Romano S., Idolazzi C., Fava C., Fondrieschi L., Celibrano M., Delva P., et al. Prevalence and Comorbidities of Resistant Hypertension: A Collaborative Population-Based Observational Study. *High Blood*

- Press .Cardiovasc. Prev.* 2018; 25(3): 295–301. DOI: 10.1007/s40292-018-0268-x
10. Rust P., Ekmekcioglu C. Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 956: 61–84. DOI: 10.1007/5584_2016_147
11. Hall J.E. Renal Dysfunction, Rather Than Nonrenal Vascular Dysfunction, Mediates Salt-Induced Hypertension. *Circulation.* 2016; 133(9): 894–906. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA
12. Skibitsky V.V., Opolskaya S.V., Fendrikova A.V. Anti-hypertensive efficacy of chronopharmacotherapeutical approach to arterial hypertension in post transient ischemic attack patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018; 17(1): 10–19 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15829/1728-8800-2018-1-10-19
13. Musini V.M., Lawrence K.A., Fortin P.M., Bassett K., Wright J.M. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 4(4): CD007066. DOI: 10.1002/14651858.CD007066.pub3
14. Athimulam S., Lazik N., Bancos I. Low-Renin Hypertension. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2019; 48(4): 701–715. DOI: 10.1016/j.ecl.2019.08.003
15. Rassler B. The Renin-Angiotensin System in the Development of Salt-Sensitive Hypertension in Animal Models and Humans. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010; 3(4): 940–960. DOI: 10.3390/ph3040940
16. Frame A.A., Puleo F., Kim K., Walsh K.R., Faudoa E., Hoover R.S., Wainford R.D. Sympathetic regulation of NCC in norepinephrine-evoked salt-sensitive hypertension in Sprague-Dawley rats. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2019; 317(6): F1623–F1636. DOI: 10.1152/ajprenal.00264.2019
17. Siddiqi L., Oey P.L., Blankestijn P.J. Aliskiren reduces sympathetic nerve activity and blood pressure in chronic kidney disease patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26(9): 2930–2934. DOI: 10.1093/ndt/gfq857
18. Okada Y., Jarvis S.S., Best S.A., Bivens T.B., Adams-Huet B., Levine B.D., Fu Q. Chronic renin inhibition lowers blood pressure and reduces upright muscle sympathetic nerve activity in hypertensive seniors. *J. Physiol.* 2013; 591(23): 5913–5922. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.261362
19. Huang B.S., White R.A., Bi L., Leenen F.H. Central infusion of aliskiren prevents sympathetic hyperactivity and hypertension in Dahl salt-sensitive rats on high salt intake. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2012; 302(7): R825–R832. DOI: 10.1152/ajp-regu.00368.2011
20. Angeli F., Reboldi G., Mazzotta G., Poltronieri C., Garofoli M., Ramundo E., et al. Safety and efficacy of aliskiren in the treatment of hypertension and associated clinical conditions. *Curr. Drug. Saf.* 2012; 7(1): 76–85. DOI: 10.2174/157488612800492771
21. Yatabe M.S., Yatabe J., Yoneda M., Watanabe T., Otsuki M., Felder R.A., et al. Salt sensitivity is associated with insulin resistance, sympathetic overactivity, and decreased suppression of circulating renin activity in lean patients with essential hypertension. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 92(1): 77–82. DOI: 10.3945/ajcn.2009.29028
22. Danser A.H. The Role of the (Pro)renin Receptor in Hypertensive Disease. *Am. J. Hypertens.* 2015; 28(10): 1187–1196. DOI: 10.1093/ajh/hpv045
23. Sen S., Sabırlı S., Ozyiğit T., Uresin Y. Aliskiren: review of efficacy and safety data with focus on past and recent clinical trials. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2013; 4(5): 232–241. DOI: 10.1177/2040622313495288

ВКЛАД АВТОРОВ

Фендрикова А.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Разработка методологии — разработка дизайн методологии.

Скибицкий В.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка, развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Гаркуша Е.С.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Чесникова А.И.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Стаценко М.Е.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Fendrikova A.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout; preparation and presentation of final work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Methodology development — methodology development and design.

Skibitskiy V.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Methodology development — methodology development and design.

Garkusha E.S.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout; preparation and presentation of final work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Chesnikova A.I.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Statsenko M.E.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Фендрикова Александра Вадимовна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

<https://orcid.org/0000-0002-4323-0813>

Контактная информация: e-mail: alexandra2310@rambler.ru; тел.: +7 (960) 493-59-11;

им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

Скибицкий Виталий Викентьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7750-7358>

Гаркуша Екатерина Сергеевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9088-9525>

Чесникова Анна Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9323-592X>

Стаценко Михаил Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

Alexandra V. Fendrikova* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Hospital Therapy, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-4323-0813>

Contact information: e-mail: alexandra2310@rambler.ru; tel.: +7(960)493-59-11;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

Vitaliy V. Skibitskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Hospital Therapy, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-7750-7358>

Ekaterina S. Garkusha — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of Hospital Therapy, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9088-9525>

Anna I. Chesnikova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Medicine No. 1, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9323-592X>

Mikhail E. Statsenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Internal Medicine, Faculty of Paediatrics, Faculty of Dentistry, Volgograd State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ТРОМБОГЕМОМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ СУСТАВОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Л. С. Головки*, А. В. Сафроненко, Н. В. Сухорукова, Е. В. Ганцгорн

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Для профилактики тромбозов и кровотечений после эндопротезирования суставов применяются антикоагулянты и гемостатики. Одновременное назначение этих разнонаправленных лекарственных групп, особенно у коморбидных пациентов, не регламентировано в соответствующих клинических рекомендациях и может вести к снижению их эффективности.

Цель исследования — оценить влияние временного интервала между применением гемостатиков и антикоагулянтов в различных комбинациях и сопутствующей патологии на развитие тромбогеморрагических осложнений у пациентов, подвергшихся эндопротезированию тазобедренного или коленного суставов.

Методы. В ходе ретроспективного исследования проведен анализ соматического статуса пациентов, структуры применяемых схем гемостатиков и антикоагулянтов и оценка влияния данных факторов на развитие тромбогеморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Результаты. Проанализировано 253 истории болезни пациентов, прооперированных по поводу тотального эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей. Были выделены две группы по временному интервалу между применением гемостатиков и антикоагулянтов. В 1 группе временной интервал составил 17 часов и менее ($n = 145$; 57,31%), а во 2 группе — 18–24 часа ($n = 108$; 42,68%). Было зарегистрировано 29 используемых сочетаний гемостатиков и антикоагулянтов. Тромбогеморрагические осложнения наблюдались у 27 (10,67%) пациентов, из них 22 (81,48%) — в 1 группе. Тромбозы в 1 группе развивались в схемах с транексамовой кислотой ($p = 0,038$), и частота их возникновения была в 2,2 раза выше, чем во 2 группе ($p < 0,05$). На развитие тромбозов влияли: ожирение 2 степени (относительный риск = 8,75, $p = 0,037$), сахарный диабет 2 типа (относительный риск = 21, $p = 0,00001$), инфаркт миокарда (относительный риск = 16,875, $p = 0,00002$), патология вен (относительный риск = 8,1, $p = 0,045$) и возраст пациентов старше 75 лет (относительный риск = 6,8, $p = 0,029$). Возраст старше 75 лет повышал риск развития кровотечений в 12 раз (относительный риск = 12, $p = 0,015$).

Заключение. После эндопротезирования крупных суставов для профилактики тромбогеморрагических осложнений следует соблюдать временной интервал между применением гемостатиков и антикоагулянтов не менее 18 часов, особенно в случае назначения транексамовой кислоты, а также учитывать такие сопутствующие факторы риска, как ожирение 2 степени, сахарный диабет 2 типа, инфаркт миокарда в анамнезе,

патология вен и возраст старше 75 лет для дифференцированного выбора комплекса профилактических мер.

Ключевые слова: тромбоз, кровотечение, эндопротезирование, временной интервал, антикоагулянты, гемостатические средства

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Головки Л.С., Сафроненко А.В., Сухорукова Н.В., Ганцгорн Е.В. Клинико-фармакологическая оценка факторов риска развития тромбгеморрагических осложнений у пациентов после тотального эндопротезирования суставов нижних конечностей. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(5): 74–87. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-74-87>

Поступила 20.07.2020

Принята после доработки 20.08.2020

Опубликована 27.10.2020

CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL RISK ASSESSMENT FOR THROMBOHAEMORRHAGIC COMPLICATIONS AFTER TOTAL LOWER LIMB ARTHROPLASTY

Lilia S. Golovko*, Andrey V. Safronenko, Nataliya V. Sukhorukova,
Elena V. Gantsgorn

Rostov State Medical University,
Nakhichevskiy per., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia

ABSTRACT

Background. Anticoagulant and haemostatic drugs are used to prevent thrombosis and bleeding after arthroplasty. Combined therapy with these divergent agents, especially in comorbid patients, is not regulated in relevant clinical guidelines and may lead to a reduced efficacy.

Objectives. Assessment of the effect of time interval (TI) in variant combined settings of haemostatic and anticoagulant drugs and concomitant pathology on the development of thrombohaemorrhagic complications after hip or knee arthroplasty.

Methods. In a retrospective study, we analysed patients' somatic status, haemostatic and anticoagulant drug regimes and their combined impact on the development of thrombohaemorrhagic complications in early postoperative period.

Results. We analysed 253 case histories with total replacement of main lower limb joints. Two cohorts were defined with respect to TI between haemostatic and anticoagulant drug applications. TI was 17 h or less ($n = 145$; 57.31%) in cohort 1 and 18–24 h ($n = 108$; 42.68%) — in cohort 2. A total of 29 drug combinations were tested. Thrombohaemorrhagic complications were observed in 27 (10.67%) patients, with 22 (81.48%) in cohort 1. Thromboses in regimes with tranexamic acid developed in cohort 1 ($p = 0.038$) at a 2.2-folds higher rate than in cohort 2 ($p < 0.05$). Thrombosis development was influenced by grade 2 obesity (relative risk = 8.75, $p = 0.037$), type 2 diabetes (relative risk = 21, $p = 0.00001$), myocardial infarction (relative risk = 16.875, $p = 0.00002$), venous pathology (relative risk = 8.1, $p = 0.045$) and the patient's age over 75 (relative risk = 6.8, $p = 0.029$). Age over 75 years increased the risk of bleeding by a factor of 12 (relative risk = 12, $p = 0.015$).

Conclusion. After main joint arthroplasty, differential measures to prevent thrombohaemorrhagic complications include a minimal 18-h TI between haemostatic and anticoagulant agent applications, especially in tranexamic acid regimes, and the consideration of concomitant risk

factors, such as grade 2 obesity, type 2 diabetes, myocardial infarction in history, venous pathology and age over 75 years.

Keywords: thrombosis, bleeding, arthroplasty, time interval, anticoagulants, haemostatic agents

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Golovko L.S., Safronenko A.V., Sukhorukova N.V., Gantsgorn E.V. Clinical and pharmacological risk assessment for thrombohaemorrhagic complications after total lower limb arthroplasty. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(5): 74–87. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-74-87>

Submitted 20.07.2020

Revised 20.08.2020

Published 27.10.2020

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день деформирующий остеоартроз, представляющий собой гетерогенную группу заболеваний, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, около-суставных мышц, является проблемой междисциплинарного характера [1]. На современном этапе развития ортопедии наиболее эффективным методом лечения тяжелого остеоартроза является эндопротезирование сустава, позволяющее уменьшить болевой синдром и улучшить физическую функцию [2]. Тотальная замена сустава показана тем пациентам, у кого консервативное лечение оказалось неэффективным [3]. Во всем мире происходит увеличение числа операций по эндопротезированию суставов. В Австрии с 2009 по 2015 г. наблюдалось увеличение числа эндопротезирований тазобедренного сустава (на 14%) и коленного сустава (на 13%) и составило на 2015 г. 18 тыс. и 17 тыс. соответственно [4]. В США в 2014 г. было выполнено около 650 тыс. первичных эндопротезирований тазобедренного сустава и 1 млн 400 тыс. подобных операций на коленном суставе, при этом ожидается, что к 2030 г. число первичных эндопротезирований тазобедренного сустава достигнет 850 тыс., а коленного — 1 млн 921 тыс. [5]. В России также отмечается тенденция к росту числа операций по замене крупных суставов. По данным регистра эндопротезирования тазобедренного сустава, в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России) с 2007 по 2012 г. было проведено 15 132 операции по замене тазобедренного сустава [6]. С 2011 по 2013 г. было выполнено 6530 эндопротезирований коленного сустава,

по данным регистра артропластики коленного сустава ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России [7], а в 2015 г. всего в России было произведено 61 224 эндопротезирования тазобедренного сустава и 37 372 эндопротезирования коленного сустава [8].

Данные операции сопряжены с множеством рисков и осложнений, наиболее жизнеугрожающие из которых — венозные тромбозомболические осложнения (ВТЭО). По разным источникам литературы, тромбоз глубоких вен голени может развиваться в 4,3–60,0% случаев, тромбозомболия легочной артерии (ТЭЛА) — в 0,9–28,0%, смертельная ТЭЛА — в 0,1–2,0% случаев [9, 10]. Для профилактики ВТЭО применяют неспецифические и специфические способы. К неспецифическим (немедикаментозным) относится комплекс следующих мер: применение современных методик хирургической ортопедии, обеспечивающих раннюю физическую активность оперируемых и максимальную сохранность движения в мышцах нижних конечностей; максимально ранняя вертикализация пациентов после операций по замене сустава; поддержание нормоволемии, нормальных показателей водно-электролитного баланса и кислородной емкости крови. В качестве местных манипуляций, увеличивающих кровоток через глубокие вены нижних конечностей, возможно применение эластической компрессии нижних конечностей или перемежающей пневмокомпрессии. В рамках специфической (медикаментозной) профилактики используют антикоагулянты [11].

Кроме тромботических осложнений, в ряде случаев эндопротезирование сопровождается различной степени тяжести кровотечениями вплоть до массивной кровопотери (до 20–40% от объема циркулирующей крови), для медикаментозной коррекции которой традиционно применяются гемостатические лекарственные средства (ЛС) [12].

В этой связи зачастую пациенты, перенесшие тотальное эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей, нуждаются в комбинированной гемостатической и антикоагулянтной терапии. Однако с учетом разнонаправленного основного эффекта данных групп ЛС на систему гемостаза аспект их совместного применения является весьма сложным. Поэтому крайне важно принимать во внимание такие факторы, как особенности фармакокинетики (например, период полувыведения и продолжительность действия) назначаемых ЛС и индивидуальные характеристики больных (в частности, снижение функции почек как основного элиминирующего органа обструктивных ЛС [9]). Кроме этого, одновременное применение гемостатических ЛС и антикоагулянтов может приводить к снижению эффективности обеих групп, что предопределяет особую важность такого показателя, как временной интервал (ВИ) между их применением. Несмотря на это в клинических рекомендациях по профилактике ВТЭО^{1,2} не описаны частные случаи совместного применения гемостатической и антикоагулянтной терапии, что обуславливает актуальность дальнейших исследований в данном направлении.

Кроме этого, не менее важным аспектом предупреждения послеоперационных тромбгеморрагических осложнений является учет соматического статуса пациентов. Наличие артериальной гипертензии (АГ) на 35% увеличивает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [13]. Независимым фактором риска развития кардиальных осложнений является снижение почечной функции [13]. Также особое внимание уделяется и массе тела пациентов, так как ожирение считается еще одним предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений после хирургического вмешательства [14]. Увеличение индекса массы тела (ИМТ) на каждые 5 кг/м² повышает риск развития послеоперационных осложнений в 1,5 раза [15].

Цель исследования — оценить влияние величины временного интервала между применением гемостатических и антикоагулянтных лекарственных средств в различных комбинациях и сопутствующей патологии на развитие тромбгеморрагических осложнений у пациентов, подвергшихся эндопротезированию тазобедренного или коленного суставов.

МЕТОДЫ

В 2019 году нами было проведено ретроспективное исследование. Критериями включения в исследование явилось проведение операций

по тотальному эндопротезированию коленного или тазобедренного суставов с последующим применением сочетанной гемостатической и антикоагулянтной терапии. Всем пациентам в первые сутки после завершения операции начинали антикоагулянтную профилактику ВТЭО. Помимо медикаментозных средств у всех больных проводили такие неспецифические мероприятия, как эластическое бинтование нижних конечностей и раннюю вертикализацию. У всех пациентов анализировали наличие сопутствующей патологии: ожирение, АГ, сахарный диабет (СД) 2-го типа, инфаркт миокарда (ИМ), стенокардия напряжения, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), патология вен, клапанов сердца, нарушение ритма сердца.

В ходе исследования был выполнен детальный анализ структуры используемых схем фармакотерапии, а также оценка сопутствующей патологии как факторов риска развития тромбгеморрагических осложнений у пациентов, подвергшихся эндопротезированию тазобедренного или коленного суставов.

Статистическую обработку данных проводили с применением пакета программ MSOffice (Excel 2010), а также Statistica 10.0 (StatSoft, USA). Перед началом статистического анализа оцениваемые показатели проверяли на нормальность распределения по критерию Колмогорова — Смирнова. Для сравнения непараметрических количественных показателей (ИМТ) между группами и оценки их влияния на развитие тромбгеморрагических осложнений использовали U-критерий Манна — Уитни. Для сравнения показателей, которые подчинялись нормальному закону распределения (возраст), применяли t-критерий Стьюдента. При сравнении качественных показателей применяли критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Для качественных показателей, продемонстрировавших свое влияние на развитие тромбгеморрагических осложнений, рассчитывались относительный риск (ОР) и границы 95% доверительного интервала (ДИ). Анализ влияния факторов риска производился отдельно для тромбозов и кровотечений в 1 и 2 группах (гр.). Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование были включены 253 истории болезни пациентов за 2017–2019 гг., которые

¹ Российские клинические рекомендации. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии. *Травматология и ортопедия России*. 2012; 1(63): 1–24.

² Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015; 9(4(2)):1–52.

находились на стационарном лечении в травматолого-ортопедическом отделении клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Клиники РостГМУ).

Средний возраст пациентов составил $64,48 \pm 10,46$ года. Пациенты, включенные в исследование ($n = 253$), были разделены на две группы по временному интервалу (ВИ) между последним назначением гемостатика и первым приемом антикоагулянта. В 1 группу с $\text{ВИ} \leq 17$ часов (ч.) были включены 145 пациентов (57,31%), из них женщин — 112 (77,24%), мужчин 33 (22,76%). 2 группа с $\text{ВИ} 18\text{--}24$ ч. состояла из 108 пациентов (42,68%): 78 (72,22%) женщин и 30 (27,78%) мужчин. Статистически достоверных отличий между 1 и 2 группами по количеству пациентов и гендерному составу выявлено не было ($p = 0,497$). Средний возраст пациентов в 1 группе составил $64,099 \pm 9,959$ года, а во 2 группе — $65,155 \pm 11,351$ лет ($p = 0,542$).

По наличию сопутствующей патологии и частоте применения конкретных гемостатических и антикоагулянтных ЛС 1 и 2 группы пациентов были также однородны и сравнимы ($p > 0,05$).

На первом этапе исследования был выполнен детальный анализ фармакотерапевтических схем, применяемых у пациентов обеих групп. Данный анализ показал, что среди антикоагулянтов были использованы только средства, имеющие прямой механизм действия. У большинства пациентов в начале профилактики ВТЭО использовали низкомолекулярные или нефракционированный гепарины, а начиная с 4–5-х суток послеоперационного периода часть пациентов переводили на новые пероральные антикоагулянты (дабигатрана этексилат (дабигатран), ривароксабан). Данные по частоте использования антикоагулянтов в послеоперационном периоде у пациентов 1 и 2 групп приведены в таблице 1.

Таким образом, наиболее часто используемой схемой антикоагулянтной профилактики являлось сочетание эноксапарина натрия и дабигатрана — 68 (26,87%) случаев. У 49 (19,37%) больных эноксапарин натрия назначался в качестве монотерапии. Реже всего назначались гепарин; далтепарин натрия и эноксапарин натрия; парнапарин натрия и гепарин; ривароксабан — у 3 (1,19%) пациентов в случае каждого из обозначенных вариантов фармакопрофилактики.

Что касается оценки частоты применения гемостатических ЛС у пациентов 1 и 2 групп, то ее

Таблица 1. Частота использования антикоагулянтов в 1 и 2 группах

Table 1. Anticoagulant application rate in cohorts 1 and 2

	1 гр. ($n = 145$)		2 гр. ($n = 108$)		Всего $n = 253$
	мужчины $n = 33$	женщины $n = 112$	мужчины $n = 30$	женщины $n = 78$	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Эноксапарин натрия, дабигатран	7 (21,21)	37 (33,04)	6 (20)	18 (23,07)	68 (26,87)
Эноксапарин натрия	6 (18,18)	14 (12,5)	9 (30)	20 (25,64)	49 (19,37)
Эноксапарин натрия, гепарин	6 (18,18)	19 (16,96)	6 (20)	4 (5,13)	35 (13,83)
Эноксапарин натрия, гепарин, дабигатран	6 (18,18)	10 (8,93)	1 (3,33)	12 (15,38)	29 (11,46)
Эноксапарин натрия, ривароксабан	1 (3,03)	8 (7,14)	6 (20)	4 (5,13)	19 (7,51)
Надропарин кальция, гепарин, дабигатран	1 (3,03)	7 (6,25)	-	8 (10,26)	16 (6,32)
Надропарин кальция, гепарин	2 (6,06)	6 (5,36)	2 (6,67)	4 (5,13)	14 (5,53)
Парнапарин натрия, эноксапарин натрия	-	4 (3,57)	-	-	4 (1,58)
Гепарин, дабигатран	-	1 (0,89)	-	3 (3,85)	4 (1,58)
Гепарин	1 (3,03)	-	-	2 (2,56)	3 (1,19)
Далтепарин натрия, эноксапарин натрия	3 (9,09)	-	-	-	3 (1,19)
Парнапарин натрия, гепарин	-	3 (2,68)	-	-	3 (1,19)
Надропарин кальция, дабигатран	-	3 (2,68)	-	-	3 (1,19)
Ривароксабан	-	-	-	3 (3,85)	3 (1,19)

Примечание: данные представлены в виде n (%), где n — количество наблюдений, % — процентная доля наблюдений. Статистически значимых отличий по критерию Манна — Уитни выявлено не было ($p > 0,05$).
Note: n is the number, % is the percentage of observations. No significance observed with the Mann—Whitney statistic ($p > 0,05$).

Таблица 2. Частота использования гемостатиков в 1 и 2 группах
Table 2. Haemostatic application rate in cohorts 1 and 2

	1 гр. (n = 145)		2 гр. (n = 108)		Всего n = 253
	муж. (n = 33)	жен. (n = 112)	муж. (n = 30)	жен. (n = 78)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Транексамовая кислота	26 (78,79)	68 (60,71)	17 (56,67)	42 (53,85)	153 (60,47)
Апротинин	1 (3,03)	17 (15,18)	3 (10)	3 (3,85)	24 (9,49)
Аминокапроновая кислота	1 (3,03)	11 (9,82)	3 (10)	7 (8,97)	22 (8,69)
Аминометилбензойная кислота	4 (12,12)	11 (9,82)	1 (3,33)	6 (7,69)	22 (8,69)
Гемостатическая губка	1 (3,03)	3 (2,68)	1 (3,33)	9 (11,54)	14 (5,53)
Гемостатическая губка, транексамовая кислота	-	-	-	6 (7,69)	6 (2,37)
Этамзилат	-	2 (1,79)	-	3 (3,85)	5 (1,98)
Апротинин, транексамовая кислота	-	-	5 (16,67)	-	5 (1,98)
Аминокапроновая кислота, транексамовая кислота	-	-	-	2 (2,56)	2 (0,8)

Примечание: данные представлены в виде n (%), где n — количество наблюдений, % — процентная доля наблюдений. Статистически значимых отличий по критерию Манна — Уитни выявлено не было ($p > 0,05$).
Note: n is the number, % is the percentage of observations. No significance observed with the Mann-Whitney statistic ($p > 0.05$).

результаты представлены в таблице 2. У большинства пациентов использовали только одно гемостатическое ЛС. В случае применения двух препаратов первый назначался во время операции, а второй — в течение первых послеоперационных суток.

Таким образом, практически каждому второму пациенту в качестве гемостатического ЛС назначали транексамовую кислоту — 153 (60,47%) случаев использования. Реже всего (5 (1,98%) пациентам) назначали этамзилат и аprotинин с транексамовой кислотой. У 2 (0,8%) больных применяли аминокапроновую и транексамовую кислоты.

В целом, в ходе анализа фармакотерапии у больных 1 и 2 групп нами было зарегистрировано 29 возможных сочетаний ЛС, представленных в таблице 3.

Что касается осложнений, развившихся у пациентов 1 и 2 групп на фоне сочетанной терапии, то в 1 группе было зарегистрировано 22 (14,48%) осложнения тромбгеморрагического характера, во 2 группе в 4,5 раза меньше ($p < 0,05$), а именно — у 5 (4,63%) пациентов. В 1 группе тромбозы, как и кровотечения, развились у 11 (50%) пациентов. При этом стоит отметить, что во 2 группе частота возникновения тромбозов была в 2,2 раза меньше ($p < 0,05$), чем таковая в 1 группе, а кровотечения не были зарегистрированы.

Следует отметить, что встречаемость тромбгеморрагических осложнений при использовании

различных сочетаний антикоагулянтов и гемостатиков была неоднородна. Это демонстрируют данные, представленные в таблице 4.

Таким образом, наибольший процент геморрагических осложнений (кровотечения возникали в 100% случаев применения схемы) наблюдался при использовании сочетания «аминометилбензойная кислота + парнапарин натрия + гепарин»; а тромбозов — при использовании сочетания «транексамовая кислота + аprotинин + эноксапарин натрия + ривароксабан» (66,67% случаев). При этом такие комбинации, как транексамовая кислота, эноксапарин натрия, гепарин и дабигатран; транексамовая кислота, надропарин кальция, гепарин и дабигатран оказались наиболее безопасными, т.к. их применение не сопровождалось развитием тромбгеморрагических осложнений.

Так как у 153 (60,47%) пациентов применялась транексамовая кислота, то необходимо обратить особое внимание, что 18 (66,67%) осложнений развились именно на фоне применения этого ЛС, причем 16 (88,89%) из них относились к 1 группе, то есть возникали при величине ВИ между применением данного гемостатика и антикоагулянта менее 18 ч. В 1 группе все случаи возникновения тромбозов ($n = 11$) были связаны с транексамовой кислотой ($p = 0,038$). При этом важно отметить, что, согласно данным регистра лекарственных средств, антифибринолитическая активность транексамовой кислоты может сохраняться в разных тканях в течение 17 ч¹.

¹ Регистр лекарственных средств. Энциклопедия лекарств. URL: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1290.htm

Таблица 3. Частота совместного использования гемостатиков и антикоагулянтов в 1 и 2 группах
Table 3. Combined haemostatic and anticoagulant application rate in cohorts 1 and 2

№		1 гр. (n = 145)		2 гр. (n = 108)		Всего (n = 253)
		муж. (n = 33)	жен. (n = 112)	муж. (n = 30)	жен. (n = 78)	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
1	Транексамовая кислота, эноксапарин натрия, дабигатран	4 (12,12)	21 (18,75)	2 (6,67)	16 (20,51)	43 (17)
2	Транексамовая кислота, надропарин кальция, гепарин	3 (9,09)	5 (4,46)	2 (6,67)	12 (15,39)	22 (8,7)
3	Транексамовая кислота, эноксапарин натрия	3 (9,09)	7 (6,25)	4 (13,33)	5 (6,41)	19 (7,51)
4	Транексамовая кислота, эноксапарин натрия, ривароксабан	1 (3,03)	7 (6,25)	5 (16,67)	4 (5,13)	17 (6,72)
5	Транексамовая кислота, эноксапарин натрия, гепарин, дабигатран	6 (18,18)	8 (7,14)	1 (3,33)	2 (2,56)	17 (6,72)
6	Апротинин, эноксапарин натрия, гепарин	-	11 (9,82)	4 (13,33)	2 (2,56)	17 (6,72)
7	Аминокапроновая кислота, эноксапарин натрия, дабигатран	-	7 (6,25)	3 (10)	6 (7,69)	16 (6,32)
8	Транексамовая кислота, эноксапарин натрия, гепарин	6 (18,18)	6 (5,36)	4 (13,33)	-	16 (6,32)
9	Гемостатическая губка, эноксапарин натрия	1 (3,03)	-	1 (3,33)	7 (8,97)	9 (3,56)
10	Аминометилбензойная кислота, эноксапарин натрия	-	1 (0,89)	1 (3,33)	6 (7,69)	8 (3,16)
11	Аминометилбензойная кислота, эноксапарин натрия, дабигатран	3 (9,09)	5 (4,46)	-	-	8 (3,16)
12	Транексамовая кислота, надропарин кальция, гепарин, дабигатран	1 (3,03)	6 (5,36)	-	1 (1,28)	8 (3,16)
13	Аминокапроновая кислота, эноксапарин натрия	1 (3,03)	5 (4,46)	-	-	6 (2,37)
14	Аминометилбензойная кислота, парнапарин натрия, эноксапарин натрия	-	5 (4,46)	-	-	5 (1,98)
15	Транексамовая кислота, гепарин	2 (6,06)	-	-	3 (3,85)	5 (1,98)
16	Гемостатическая губка, транексамовая кислота, эноксапарин натрия, гепарин, дабигатран	-	2 (1,79)	-	3 (3,85)	5 (1,98)
17	Транексамовая кислота, гепарин дабигатран	-	1 (0,89)	-	2 (2,56)	3 (1,19)
18	Этамзилат, ривароксабан	-	-	-	3 (3,85)	3 (1,19)
19	Апротинин, эноксапарин натрия, дабигатран	-	3 (2,68)	-	-	3 (1,19)
20	Гемостатическая губка, эноксапарин натрия, гепарин	-	3 (2,68)	-	-	3 (1,19)
21	Апротинин, эноксапарин натрия	-	2 (1,79)	1 (3,33)	-	3 (1,19)
22	Апротинин, транексамовая кислота, эноксапарин натрия, ривароксабан	-	3 (2,68)	-	-	3 (1,19)
23	Апротинин, транексамовая кислота, далтепарин натрия, эноксапарин натрия	2 (6,06)	-	-	-	2 (0,79)

Продолжение таблицы 3

№		1 гр. (n = 145)		2 гр. (n = 108)		Всего (n = 253)
		муж. (n = 33)	жен. (n = 112)	муж. (n = 30)	жен. (n = 78)	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
24	Гемостатическая губка, эноксапарин натрия, дабигатран	-	-	-	2 (2,56)	2 (0,79)
25	Гемостатическая губка, транексамовая кислота, эноксапарин натрия	-	-	-	2 (2,56)	2 (0,79)
26	Аминокапроновая кислота, транексамовая кислота, эноксапарин натрия, дабигатран	-	-	-	2 (2,56)	2 (0,79)
27	Аминометилбензойная кислота, парнапарин натрия, гепарин	-	2 (1,79)	-	-	2 (0,79)
28	Этамзилат, эноксапарин натрия, дабигатран	-	2 (1,79)	-	-	2 (0,79)
29	Транексамовая кислота, надропарин кальция, дабигатран	-	-	2 (6,67)	-	2 (0,79)

Примечание: данные представлены в виде n (%), где n — количество наблюдений, % — процентная доля наблюдений.

Note: n is the number, % is the percentage of observations.

Таблица 4. Осложнения на фоне сочетанной гемостатической и антикоагуляционной терапии

Table 4. Complications of combined haemostatic and anticoagulant therapy

Комбинации	Тромбозы		Кровотечения
	1 гр. (n = 145)	2 гр. (n = 108)	1 гр. (n = 145)
	n (%)	n (%)	n (%)
Транексамовая кислота, эноксапарин натрия, гепарин	1 (6,25)	-	2 (12,5)
Транексамовая кислота, эноксапарин натрия, дабигатран	2 (4,65)	1* (2,33)	2 (4,65)
Транексамовая кислота, надропарин кальция, гепарин	2 (9,09)	1* (4,55)	1 (4,55)
Аминометилбензойная кислота, эноксапарин натрия	-	1 (12,5)	2 (25)
Апротинин, эноксапарин натрия, гепарин	-	2 (11,76)	-
Транексамовая кислота, аprotинин, эноксапарин натрия, ривароксабан	2 (66,67)	-	-
Транексамовая кислота, эноксапарин натрия, ривароксабан	2 (11,76)	-	-
Транексамовая кислота, эноксапарин натрия	2 (10,52)	-	-
Аминометилбензойная кислота, эноксапарин натрия, дабигатран	-	-	2 (25)
Аминометилбензойная кислота, парнапарин натрия, гепарин	-	-	2 (100)
Всего в группе	11 (7,58)	5 (4,63)	11 (7,58)

Примечание: данные представлены в виде n (%), где n — количество наблюдений, % — процентная доля наблюдений от числа пациентов, у которых применялась данная схема фармакопрофилактики, * $p < 0,05$ (критерий χ^2 с поправкой Йейтса).

Note: n is the number, % is the percentage among patients with combined therapy, * — $p < 0.05$ (Yates-corrected χ^2 test).

На следующем этапе исследования был проведен анализ структуры сопутствующей патологии и возраста у пациентов обеих групп и оценка их возможного влияния на развитие осложнений тромбогеморрагического характера.

Во-первых, всем пациентам производился расчет ИМТ с учетом стандартов его интерпретации [16]: ИМТ при нормальной массе тела равен 18,5–24,9 кг/м²; ИМТ в диапазоне 25,0–29,9 кг/м² свидетельствует об избыточной массе тела; а при ожирении 1, 2 и 3 степени составляет 30,0–34,9, 35,0–39,9 и более 40 кг/м² соответственно. Нормальная масса тела в 1 группе была выявлена у 10 (30,3%) мужчин и 16 (14,29%) женщин, а во 2 группе — у 3 (10%) мужчин и 11 (14,1%) женщин. Избыточная масса тела в 1 группе наблюдалась у 12 (36,36%) мужчин и 39 (34,82%) женщин, а во 2 группе — среди 11 (36,67%) мужчин и 24 (30,77%) женщин. Ожирение 1 степени диагностировалось в 1 группе у 6 (18,18%) мужчин и 24 (21,43%) женщин, а во 2 группе — у 8 (26,67%) мужчин и 30 (38,46%) женщин. Ожирение 2 степени в 1 группе верифицировалось у 4 (12,12%) мужчин и 33 (29,46%) женщин, а во 2 группе — у 8 (26,67%) мужчин и 9 (11,54%) женщин. Ожирение 3 степени в 1 группе наблюдалось только у 1 (3,03%) мужчины, а во 2 группе только у 4 (5,13%) женщин. Статистически достоверных отличий между 1 и 2 группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Во-вторых, у каждого пациента учитывалось наличие или отсутствие сопутствующей патологии.

Артериальная гипертензия имела у 206 (81,42%) пациентов. В 1 группе у 27 (81,82%) мужчин и 93 (83,04%) женщин. Во 2 группе регистрировалась среди 23 (76,67%) мужчин и 63 (80,77%) женщин. Статистически достоверных отличий между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе среди пациентов 1 группы был у 2 (6,06%) мужчин и 4 (3,57%) женщин. У пациентов 2 группы данная патология была зафиксирована только среди мужчин у 4 (13,33%) пациентов. Статистически достоверных отличий между группами выявлено не было ($p = 0,96$).

Нарушение ритма сердца в 1 группе регистрировалось у 11 (33,33%) мужчин и 22 (19,64%) женщин. Во 2 группе отклонения в сердечном ритме фиксировались у 13 (43,33%) мужчин и 13 (16,67%) женщин. Статистически достоверных отличий между группами выявлено не было ($p = 0,87$).

Патология клапанов сердца в 1 группе имела у 17 (51,52%) мужчин и 83 (74,11%) женщин. Среди пациентов 2 группы подобные нарушения наблюдались у 15 (50%) мужчин и 54 (69,23%) женщин. Статистически достоверных отличий между группами выявлено не было ($p = 0,43$).

Такая нозологическая единица, как стенокардия напряжения, регистрировалась у 40 (15,81%) больных. В 1 группе она регистрировалась у 3 (9,09%) мужчин и 17 (15,18%) женщин, во 2 группе — у 9 (30%) мужчин и 11 (14,1%) женщин. Статистически достоверных отличий между группами выявлено не было ($p = 0,5$).

Что касается хронической сердечной недостаточности, то среди общего числа пациентов она наблюдалась у 127 (50,2%) больных. В 1 группе ХСН фиксировалась у 16 (48,48%) мужчин и 58 (51,79%) женщин. Во 2 группе данную нозологическую единицу выявили у 12 (46,67%) мужчин и 45 (57,69%) женщин. Статистически достоверных отличий между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Сахарный диабет (СД) 2 типа регистрировался в 1 группе у 3 (9,09%) мужчин и 11 (9,82%) женщин. Во 2 группе он наблюдался у 8 (26,67%) мужчин и 7 (8,87%) женщин. Статистически достоверных отличий между группами выявлено не было ($p = 0,9$).

Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) имелись у преобладающего числа пациентов, включенных в исследование. Среди больных из 1 группы патология ЖКТ регистрировалась у 32 (96,97%) мужчин и 103 (91,96%) женщин. Во 2 группе нарушения наблюдались у 30 (100%) мужчин и 71 (91,03%) женщины. Статистически достоверных отличий между группами выявлено не было ($p = 0,53$).

Заболевания вен в 1 группе среди мужчин наблюдались у 9 (27,27%) пациентов, а среди женщин — у 50 (44,64%) больных. Во 2 группе данная патология фиксировалась у 8 (26,67%) мужчин и 35 (44,87%) женщин. Статистически достоверных отличий между группами нет ($p = 0,84$). У всех наблюдаемых оценивали риск развития венозных тромбоэмболических осложнений по шкале Caprini, и в 100% случаев риск был высоким.

Перед операцией всем пациентам определялась степень анестезиологического риска (ASA). II степень ASA в 1 группе была верифицирована среди 3 (9,09%) мужчин и 10 (8,93%) женщин, а во 2 группе — у 6 (20%) мужчин и 13 (16,67%) женщин. В подавляющем большинстве случаев устанавливалась III степень ASA.

В 1 группе у 30 (90,91%) мужчин и 102 (91,07%) женщин, а во 2 группе — среди 24 (80%) мужчин и 65 (83,33%) женщин. Статистически достоверных отличий между группами выявлено не было ($p = 0,38$).

На заключительном этапе исследования был проведена оценка отношения и разности рисков развития тромбгеморрагических осложнений в зависимости от наличия соответствующих факторов.

Для пациентов 1 группы с состоявшимся тромбозом статистически достоверные различия наблюдались по следующим параметрам: по ИМТ — между пациентами с ожирением 2 степени и избыточной массой тела ($p = 0,037$); по возрасту — между пациентами молодого (18–43 лет) и среднего возраста (44–59 лет) ($p = 0,011$), молодого и пожилого возраста (60–74 лет) ($p = 0,015$), и пожилого и старческого возраста (75–90 лет) ($p = 0,029$); а также по ИМ в анамнезе ($p = 0,00002$), СД 2 типа ($p = 0,00001$) и патологией вен ($p = 0,045$).

Во 2 группе у пациентов с развившимся тромбозом достоверные отличия фиксировались между пациентами с ожирением 2 степени и избыточной массой тела ($p = 0,044$) и ожирением 2 и 1 степеней ($p = 0,039$), а также между пациентами пожилого и старческого возраста ($p = 0,037$).

У пациентов 1 и 2 групп, послеоперационный период которых осложнился развитием тромбозов, отмечена значимая разница по показателю ВИ ($p = 0,023$).

В 1 группе у пациентов с кровотечениями статистически значимые различия были отмечены между пациентами пожилого и старческого возраста ($p = 0,015$).

Так как во 2 группе не было зафиксировано случаев кровотечений в раннем послеоперационном периоде, то анализ факторов риска геморрагических осложнений в этой группе больных проведен не был.

При анализе других факторов риска в 1 и 2 группах не было выявлено статистически значимой разницы у пациентов с состоявшимися тромбозами и кровотечениями ($p > 0,05$).

Для факторов, проявивших статистически значимое влияние на развитие тромбоза или кровотечения, был проведен анализ отношения и разности рисков.

Для пациентов 1 группы со статистической достоверностью было показано, что ожирение 2 степени повышало риск развития ВТЭО

в 8,75 раза (ОР = 8,75, ДИ = 1,089–69,731), СД 2 типа — в 21 раз (ОР = 21, ДИ = 4,671–94,405), ИМ в анамнезе — в 16,875 раза (ОР = 16,875, ДИ = 5,507–51,337), патология вен — в 8,1 раза (ОР = 8,1, ДИ = 1,0150–64,654), а возраст пациентов старше 75 лет — в 6,8 раза — (ОР = 6,8, ДИ = 1,377–33,573).

Во 2 группе у пациентов с развившимся тромбозом отсутствовала вариация значимых факторов, то есть все пациенты с состоявшимся тромбозом были с ожирением 2 степени и старческого возраста, поэтому выполнить оценку отношения и разности рисков не представлялось возможным.

Что касается геморрагических осложнений, то в 1 группе фактор возраста старше 75 лет был ассоциирован с повышением риска развития кровотечений в 12 раз (ОР = 12, ДИ = 1,445–99,678).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 1 группе пациентов с ВИ ≤ 17 ч. было зарегистрировано 22 (81,48%) осложнения, из них 11 (50%) — тромбозов и 11 (50%) — кровотечений. Во 2 группе с ВИ 18–24 ч. зарегистрировано 5 (4,63%) осложнений, и во всех случаях это были тромбозы. В 1 группе тромбозов развилось в 2,2 раза больше, чем во 2 группе ($p < 0,05$), при этом все эти случаи ($n = 11$) были связаны с транексамовой кислотой. В целом 18 (66,67%) осложнений развились именно на фоне применения этого ЛС, причем 16 (88,89%) из них относились к 1 группе, то есть возникали при величине ВИ между применением данного гемостатика и антикоагулянта менее 18 ч., что свидетельствовало о значимости величины ВИ между гемостатическими и антикоагулянтными ЛС для развития тромбгеморрагических осложнений. Для развития тромбозов наиболее неблагоприятным сочетанием оказалось «транексамовая кислота + аprotинин + эноксапарин натрия + ривароксабан» (66,67%), а также наличие таких сопутствующих факторов, как ожирение 2 степени, сахарный диабет 2 типа, инфаркт миокарда в анамнезе, заболевание вен и возраст старше 75 лет. Для развития кровотечений наиболее неблагоприятной комбинацией стала «аминотетрациклин + парнапарин натрия + гепарин» (100%) и возраст старше 75 лет.

Проведенное ретроспективное исследование показало влияние ВИ между применением ЛС гемостатического и антикоагулянтного спектров активности на частоту развития тромбгеморрагических осложнений у больных, перенесших тотальное эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей. Основываясь на полученных результатах, в аспекте предупреждения

подобных осложнений была сформулирована рекомендация о соблюдении ВИ между обозначенными группами ЛС не менее 18 ч., особенно в случае применения транексамовой кислоты. Данный тезис не противоречит общепринятым рекомендациям по профилактике тромбоэмболических осложнений², в соответствии с которыми начинать антикоагулянтную терапию следует в первые сутки (6–24 ч. после операции). Кроме этого, крайне важно учитывать наличие у больных данного профиля таких сопутствующих факторов риска, как ожирение 2 степени, СД 2 типа, ИМ в анамнезе, патология вен и возраст старше 75 лет, требующих дифференцированного подхода к выбору адекватного, персонализированного комплекса профилактических мер.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом феде-

рального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, Россия), протокол № 18/17 от 23.10.2017.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study was approved by the local independent committee for ethics of Rostov State Medical University (Nakhichevanskiy per., 29, Rostov-on-Don, Russia), Protocol No. 18/17 of 23 October, 2017.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding from sponsors was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И. Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52(5): 553–561. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-553-561
2. Keurentjes J.C., Van Tol F.R., Fiocco M., Schoones J.W., Nelissen R.G. Minimal clinically important differences in health-related quality of life after total hip or knee replacement: A systematic review. *Bone Joint Res.* 2012; 1(5): 71–77. DOI: 10.1302/2046-3758.15.2000065
3. Singh J.A. Epidemiology of knee and hip arthroplasty: a systematic review. *Open Orthop. J.* 2011; 5: 80–85. DOI: 10.2174/1874325001105010080
4. Leitner L., Türk S., Heidinger M., Stöckl B., Posch F., Maurer-Ertl W., et al. Trends and Economic Impact of Hip and Knee Arthroplasty in Central Europe: Findings from the Austrian National Database. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 4707. DOI: 10.1038/s41598-018-23266-w
5. Singh J.A., Yu S., Chen L., Cleveland J.D. Rates of total joint replacement in the united states: future projections to 2020–2040 using the National Inpatient Sample. *J. Rheumatol.* 2019; 46(9): 1134–1140. DOI: 10.3899/jrheum.170990
6. Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Коваленко А.Н., Черный А.Ж., Муравьева Ю.В., Гончаров М.Ю. Данные регистра эндопротезирования тазобедренного сустава РНИИТО им. Р.Р. Вредена за 2007–2012 годы. *Травматология и ортопедия России*. 2013; (3): 167–190. DOI: 10.21823/2311-2905-2013-3-167-190
7. Корнилов Н.Н., Куляба Т.А., Филь А.С., Муравьева Ю.В. Данные регистра эндопротезирования коленного сустава РНИИТО им. Р.Р. Вредена за 2011–2013 годы. *Травматология и ортопедия России*. 2015; (1): 136–151. DOI: 10.21823/2311-2905-2015-0-1-136-151
8. Еськин Н.А., Андреева Т.М. Состояние специализированной травматолого-ортопедической помощи в Российской Федерации. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2017; (1): 5–11. DOI: 10.32414/0869-8678-2017-1-5-11
9. Божкова С.А., Касимова А.Р., Накопия В.Б., Корнилов Н.Н. Все ли мы знаем о профилактике венозных тромбоэмболических осложнений после больших ортопедических операций? *Травматология и ортопедия России*. 2018; 24(1): 129–143. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-129-143
10. Almegren M.O., Alhedaihy A.A., Alomri A.S., Albawardy N.F., Mesmar R.S., Al Qatani M.A. Venous thromboembolism after total knee and hip arthroplasty. A retrospective study. *Saudi medical journal*. 2018; 39(11): 1096–1101. DOI: 10.15537/smj.2018.11.23545
11. Рыбников А.В., Бялик Е.И., Решетняк Т.М., Макаров С.А., Храмов А.Э. Профилактика венозных тромбоэмболий и риск развития послеоперационных осложнений у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом при эндопротезировании тазобедренного сустава. *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56(6): 797–804. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-797-804
12. Накопия В.Б., Корнилов Н.Н., Божкова С.А., Каземирский А.В., Гончаров М.Ю. Скрытая крово-

² Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015; 9(4(2)):1–52.

- потеря после тотального эндопротезирования коленного сустава на фоне комплексной антикоагулянтной тромбопрофилактики. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; (6): 97. DOI: 10.17513/spno.27272
13. Европейское общество кардиологов. Европейское общество анестезиологов. Рекомендации ESC/ESA по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств 2014. *Российский кардиологический журнал*. 2015; (8): 7–66. DOI: 13. 10.15829/1560-4071-2015-8-7-66
14. Краснова Н.М., Сычев Д.А., Александрова Т.Н., Венгеровский А.И. Риск развития послеоперационных венозных тромбозмеморрагических осложнений у пожилых больных. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17(1): 85–93. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-85-93
15. Юсоеф А.И., Ахтямов И.Ф. Особенности артропластики у пациентов с избыточной массой тела (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2017; 23(2): 115–123. DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-2-115-123
16. Черкасов М.А., Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Коваленко А.Н., Мугутдинов З.А. Удовлетворенность пациентов после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава: предикторы успеха. *Травматология и ортопедия России*. 2018; 24(3): 45–54. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-3-45-54

REFERENCES

1. Kashevarova N.G., Alekseeva L.I. Risk factors of the knee osteoarthritis progression. *Rheumatology Science and Practice*. 2014; 52(5): 553–561 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14412/1995-4484-2014-553-561
2. Keurentjes J.C., Van Tol F.R., Fiocco M., Schoones J.W., Nelissen R.G. Minimal clinically important differences in health-related quality of life after total hip or knee replacement: A systematic review. *Bone Joint Res*. 2012; 1(5): 71–77. DOI: 10.1302/2046-3758.15.2000065
3. Singh J.A. Epidemiology of knee and hip arthroplasty: a systematic review. *Open Orthop. J*. 2011; 5: 80–85. DOI: 10.2174/1874325001105010080
4. Leitner L., Türk S., Heidinger M., Stöckl B., Posch F., Maurer-Ertl W., et al. Trends and Economic Impact of Hip and Knee Arthroplasty in Central Europe: Findings from the Austrian National Database. *Sci. Rep*. 2018; 8(1): 4707. DOI: 10.1038/s41598-018-23266-w
5. Singh J.A., Yu S., Chen L., Cleveland J.D. Rates of total joint replacement in the united states: future projections to 2020-2040 using the National Inpatient Sample. *J. Rheumatol*. 2019; 46(9): 1134–1140. DOI: 10.3899/jrheum.170990
6. Tikhilov R.M., Shubnyakov I.I., Kovalenko A.N., Cherniy A.Z., Muravyeva Y.V., Goncharov M.Y. Data of hip arthroplasty registry of Vreden Institute for the period 2007–2012 years. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2013; (3): 167–190 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21823/2311-2905-2013-3-167-190
7. Kornilov N.N., Kulyaba T.A., Fil A.S., Muravyeva Y.V. Data of knee arthroplasty register of Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics for period 2011–2013. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2015; (1): 136–151 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21823/2311-2905-2015-0-1-136-151
8. Es'Kin N.A., Andreeva T.M. State of Specialized Trauma and Orthopaedic Care in the Russian Federation. *Vestnik Travmatologii i Ortopedii imeni N.N. Pirogov*. 2017; (1): 5–11 (In Russ., English abstract). DOI: 10.32414/0869-8678-2017-1-5-11
9. Bozhkova S.A., Kasimova A.R., Nakopia V.B., Kornilov N.N. Do we know all about prevention of venous thromboembolism after major orthopedic surgery? *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018; 24(1): 129–143 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-129-143
10. Almegren M.O., Alhedaihy A.A., Alomri A.S., Albawardy N.F., Mesmar R.S., Al Qahtani M.A. Venous thromboembolism after total knee and hip arthroplasty. A retrospective study. *Saudi medical journal*. 2018; 39(11): 1096–1101. DOI: 10.15537/smj.2018.11.23545
11. Rybnikov A.V., Byalik E.I., Reshetnyak T.M., Markarov S.A., Khramov A.E. The prevention of venous thromboembolism and the risk of postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis after total hip arthroplasty. *Rheumatology Science and Practice*. 2018; 56(6): 797–804 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14412/1995-4484-2018-797-804
12. Nakopiya V.B., Kornilov N.N., Bozhkova S.A., Kazemirskiy A.V., Goncharov M.Y. Hidden blood loss after total knee arthroplasty with complex thromboprophylaxis. *Modern Problems of Science and Education*. 2017; (6): 97 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17513/spno.27272
13. European Society of Cardiology. European Society of Anaesthesiology. 2014 ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Russian Journal of Cardiology*. 2015; (8): 7–66 (In Russ., English abstract). DOI: 13. 10.15829/1560-4071-2015-8-7-66
14. Krasnova N.M., Sychev D.A., Aleksandrova T.N., Vengerovskii A.I. Risk of postoperative venous thromboembolic complication development in elderly patients. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17(1): 85–93 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-85-93

15. Yousef A.I., Akhtyamov I.F. Arthroplasty features in overweight patients (review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2017; 23(2): 115–123 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-2-115-123

16. Cherkasov M.A., Tikhilov R.M., Shubnyakov I.I., Kovalenko A.N., Mugutdinov Z.A. Patient satisfaction following total hip replacement: predictors of success. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018; 24(3): 45–54 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-3-45-54

ВКЛАД АВТОРОВ

Головко Л.С.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, создание окончательного варианта с внесением ценного интеллектуального содержания; подготовка опубликованной работы.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Сафроненко А.В.

Разработка концепции — формулировка ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы,

целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Сухорукова Н.В.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр окончательного варианта с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ганцгорн Е.В.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, создание окончательного варианта с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Golovko L.S.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its finalising with a valuable intellectual investment; preparing for publication.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical and computing methods for data analysis and synthesis.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Safronenko A.V.

Concept development — statement of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Sukhorukova N.V.

Conceptualisation — concept statement.

Conducting research — data interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the final manuscript with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Gantsgorn E.V.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its finalising with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Головки Лилия Сергеевна* — аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6883-7155>

Контактная информация: e-mail: liliya_s_golovko@mail.ru; тел.: 8-909-420-06-06;

ул. 23-я линия, д. 6а., г. Ростов-на-Дону, Россия, 344019

Сафроненко Андрей Владимирович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4625-6186>

Сухорукова Наталия Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3964-2137>

Ганцгорн Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0627-8372>

Lilia S. Golovko* — Postgraduate Student, Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-6883-7155>

Contact information: e-mail: liliya_s_golovko@mail.ru; tel.: 8 909 420 06 06;

23 Liniya str., 6a, Rostov-on-Don, 344019, Russia.

Andrey V. Safronenko — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4625-6186>

Nataliya V. Sukhorukova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3964-2137>

Elena V. Gantsgorn — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0627-8372>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БУЛЛЕЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА В ПОПУЛЯЦИИ ЖИТЕЛЕЙ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ

И.И. Павлюченко¹, Л.Р. Гусарук^{1,*}, Е.Е. Текуцкая², И.Т. Рубцова¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д.4, г. Краснодар, 350063, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный университет», ул. Ставропольская, д. 149, г. Краснодар, 350040, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Буллезный эпидермолиз (*Epidermolysis bullosa*) — клинически и генетически гетерогенная группа тяжелых орфанных заболеваний. Все они характеризуются врожденной склонностью к образованию булл (пузырей) на коже и слизистых оболочках пищевода, кишечника, дыхательной, мочеполовой систем. В Российской Федерации популяционная частота заболевания колеблется от 1 случая на 50000–300000 населения. Распространенность заболевания по Краснодарскому краю точно не установлена. Также недостаточно изучен характер и особенности повреждения наследственного аппарата при данной патологии.

Цель исследования — изучить эпидемиологические особенности буллезного эпидермолиза в популяции жителей Краснодарского края и выявить структурные особенности ДНК больных данной патологией.

Методы. Проведен анализ распространенности буллезного эпидермолиза в популяции жителей Краснодарского края путем создания выборки больных буллезным эпидермолизом из электронной базы данных первичной обращаемости в лечебно-профилактические учреждения с 2010 по 2018 г. Структурные особенности ДНК оценивали по уровню 8-оксогуанина в сыворотке крови, являющегося интегральным маркером окислительных повреждений. Концентрацию 8-оксогуанина определяли методом иммуноферментного анализа с моноклональными антителами. Значимость различий оценивали методом хи-квадрат и *U*-критерия Манна—Уитни для малых выборок.

Результаты. В ходе ретроспективного исследования установлено, что распространенность буллезного эпидермолиза в популяции жителей Краснодарского края в целом составила 0,96 на 100000 населения. Болезнь распространена преимущественно среди населения до 30 лет, на долю которого приходится 75,5% от всех больных ($p < 0,01$). В Краснодарском крае на долю простой формы буллезного эпидермолиза приходится 54,7% от всех выявленных больных. Летальная форма диагностирована у 13,2%, дистрофическая — у 5,7%. Для 26,4% больных диагноз не включает форму заболевания, то есть остается не полным. Выявлено, что концентрация 8-оксогуанина в сыворотке больных буллезным эпидермолизом составляет $14,8 \pm 1,9$ нг/мл, что в 1,9 раз выше, чем контрольные показатели — $7,7 \pm 1,3$ нг/мл ($p < 0,01$).

Заключение. Рассмотрены эпидемиологические особенности буллезного эпидермолиза среди населения Краснодарского края. Определены распространенность, терри-

тории, где заболевание встречается наиболее часто, группы населения, подверженные большому риску, преобладающие формы изучаемой нозологии. Установлено, что для четверти больных диагноз не включает форму заболевания, т.е. остается не полным. Повышение концентрации 8-оксогуанина — основного продукта окисленной ДНК, свидетельствует как о структурных повреждениях генома, так и о том, что течение буллезного эпидермолиза сопровождается оксидативным стрессом.

Ключевые слова: буллезный эпидермолиз, эпидемиология, окислительное повреждение ДНК, 8-оксогуанин

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Павлюченко И.И., Гусарук Л.Р., Текуцкая Е.Е., Рубцова И.Т. Распространенность и молекулярно-генетические особенности буллезного эпидермолиза в популяции жителей Краснодарского края. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(5): 88–99. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-88-99>

Поступила 20.05.2020

Принята после доработки 10.08.2020

Опубликована 27.10.2020

PREVALENCE AND MOLECULAR GENETIC FEATURES OF EPIDERMOLYSIS BULLOSA IN KRASNODAR KRAI

Ivan I. Pavlyuchenko¹, Lyubov R. Gusaruk^{1,*}, Elena E. Tekutskaya², Irina T. Rubtsova¹

¹Kuban State Medical University,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar 350063, Russia

²Kuban State University,
Stavropolskaya str., 149, Krasnodar, 350040, Russia

ABSTRACT

Background. Epidermolysis bullosa defines a clinically and genetically heterogeneous group of severe orphan disorders manifested with a congenital propensity for bullae (blisters) propagation on skin and mucous membranes of oesophagus, intestine, respiratory and urogenital systems. In the Russian Federation, its incidence rate is 1 per 50–300 thousand of people. The actual disease prevalence in Krasnodar Krai is undefined. The genetic basis of this hereditary pathology has been studied insufficiently.

Objectives. Epidemiological description of epidermolysis bullosa in Krasnodar Krai and detection of its chemical DNA signatures.

Methods. The prevalence of epidermolysis bullosa in Krasnodar Krai was studied with a relevant patient sample selected in an electronic archive of primary physician visits during 2010–2018. Chemical DNA signatures were detected as levels of blood serum 8-oxoguanine, a common marker of oxidative lesion. The 8-oxoguanine concentration was determined in ELISA assays with monoclonal antibodies. Statistical significance was estimated with the chi-square and Mann–Whitney *U* test criteria for small samples.

Results. A retrospective study revealed the total incidence rate of epidermolysis bullosa in Krasnodar Krai as 0.96 per 100,000 population, with prevalence in people aged under 30 years (75.5% of all patients, $p < 0.01$). In Krasnodar Krai, epidermolysis bullosa simplex accounts for 54.7% of total observed cases. Lethal form was diagnosed in 13.2%, and dystrophic type — in 5.7%. Diagnosis was incomplete as per type in 26.4% of patients. Serum 8-oxoguanine concentration in pathology comprised 14.8 ± 1.9 ng/mL, which exceeds 1.9-fold the control values of 7.7 ± 1.3 ng/mL ($p < 0.01$).

Conclusion. The epidemiological profile of epidermolysis bullosa in Krasnodar Krai was described. The disease prevalence, areal occurrence, predominant types and high-risk popu-

lation groups were determined. A quarter of all patients had incomplete diagnosis as per the disease type. Elevated levels of 8-oxoguanine, the main product of DNA oxidation, indicate both genomic lesion and oxidative stress associated with epidermolysis bullosa.

Keywords: epidermolysis bullosa, epidemiology, oxidative DNA lesion, 8-oxoguanine.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Pavlyuchenko I.I., Gusaruk L.R., Tekutskaya E.E., Rubtsova I.T. Prevalence and molecular genetic features of epidermolysis bullosa in Krasnodar Krai. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(5): 88–99. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-88-99>

Поступила 20.05.2020

Принята после доработки 10.08.2020

Опубликована 27.10.2020

ВВЕДЕНИЕ

Буллезный эпидермолиз (*Epidermolysis bullosa*) (БЭ) — клинически и генетически гетерогенная группа орфанных заболеваний, включающих около 30 генотипических и фенотипических форм. Все они характеризуются врожденной склонностью к образованию булл (пузырей) на коже и слизистых оболочках пищевода, кишечника, дыхательной, мочеполовой систем. Нарушение целостности кожи происходит даже в ответ на незначительное механическое воздействие. Эрозивно-язвенные дефекты могут сохраняться на коже от одного месяца до нескольких лет, являясь predisposing фактором к образованию плоскоклеточного рака кожи — основной причины преждевременной смерти больных [1]. Внекожные проявления и их осложнения в других эпителизированных органах делают БЭ мультисистемным заболеванием с высокой смертностью.

В зависимости от локализации структурного дефекта кожи выделяют три группы БЭ, которые в свою очередь делятся на подтипы. При простом БЭ пузыри расположены интраэпидермально, при летальном типе (пограничная форма) — в области прозрачной пластинки базальной мембраны, при дистрофическом — пузыри формируются под плотной пластинкой базальной мембраны эпидермиса [2].

Не во всех случаях клинические проявления БЭ позволяют поставить диагноз и определить правильно форму. В связи с этим используются дополнительные методы исследования, в том числе молекулярно-генетические. Каждая нозологическая форма БЭ имеет особенности наследования: простой БЭ за редким исключением наследуется аутосомно-доминантно, два других типа могут наследоваться как аутосомно-доминантно, так и аутосомно-рецессивно. Генами, ассоциированными с БЭ являются: *DSP*, *PKP1*, *KRT5*, *KRT14*, *PLEC*, *LAMA3*, *LAMB3*, *COL17A1*,

COL7A1, *ITGB4*. Эти гены кодируют синтез структурных белков эпидермиса и белков эпидермально-дермальных связей: десмоплаклина, плакофилина, кератина, плектина, ламинина, коллагена, интегрин. Более 1500 мутаций в них нарушают синтез белков и рассматриваются, как основной этиологический фактор заболевания. Только в *COL7A1* идентифицировано 680 мутаций, распределенных по всему гену [3].

Причем одна нозологическая форма может быть ассоциирована сразу с несколькими генами. В то же время нарушения в структуре одного гена — *COL7A1* (коллаген VII) присутствуют при всех подтипах дистрофического БЭ [4]. При отсутствии установления оси коллаген VII-ламинин 332-интегрин $\alpha 6\beta 4$, снижается стабильность кожи и ее способность к регенерации [5].

Несмотря на огромный прогресс, достигнутый за последнюю четверть века в понимании молекулярной генетики и патофизиологических механизмов этой группы заболеваний, лечения пока нет. В настоящее время успешно проводится доклиническая разработка технологий клеточной и генной терапии [6–8].

В мире распространенность БЭ оценивается, как 8–10 на миллион рожденных [2] и около 25000 человек страдают дистрофической формой БЭ [3]. В России популяционная частота БЭ составляет 1:50000–1:300000 при прогнозируемом количестве больных — 14–34 на 1,7 млн новорожденных ежегодно. Распространенность в 70 из 85 субъектов Российской Федерации варьирует от 0 до 19,73 на миллион населения, в среднем составляя 3,64 случая на миллион [9]. Известно, что ксенобиотики, высокореакционные клеточные метаболиты, ультрафиолетовое и ионизирующее излучение приводят к накоплению в клетке активных форм кислорода: свободных радикалов, перекиси водорода, синглетного кислорода. Окисляя различные клеточные компоненты, они воздействуют на ее генетический

материал, приводя к повреждению азотистых оснований ДНК. Наиболее распространенным продуктом такой окислительной модификации азотистых оснований является 8-оксо-7,8-дигидрогуанин (8-охоГ). Причина этого в том, что именно гуанин имеет самый низкий из всех азотистых оснований окислительно-восстановительный потенциал [10,11].

В организме выработана многоуровневая система защиты и репарации нуклеиновых кислот. Образуюсь при повреждении ДНК, 8-охоГ удаляется действием антиоксидантной защиты [12] и системы эксцизионной репарации. В результате функционирования фермента 8-оксогуанин-ДНК-N-гликозилазы (OGG1, КФ 3.2.2.23) происходит последовательный гидролиз N-гликозидной связи с 3'конца от повреждения и связывание 8-охоГ активным центром. Одновременно фермент проявляет высокоспецифичную β -лиазную активность в отношении оставшихся AP-сайтов, «выворачивая» 8-охоГ из молекулы ДНК. Накапливаясь в биологических жидкостях, 8-охоГ служит одним из лучших биомаркеров генотоксического оксидативного стресса при различных патофизиологических состояниях.

С образованием 8-охоГ в ДНК тесно связывают такие процессы в организме как канцерогенез, воспаление, старение, развитие ряда возрастных патологий. При генотоксическом стрессе его значение увеличивается в несколько раз [13–15]. Вопросы, связанные с образованием 8-охоГ в ДНК больных БЭ, как показателя состояния генома, изучены недостаточно.

Цель исследования — изучить эпидемиологические особенности буллезного эпидермолиза в популяции жителей Краснодарского края и оценить степени окислительного повреждения структуры ДНК больных данной патологией.

МЕТОДЫ

Изучение эпидемиологических особенностей носило ретроспективный, сравнительный характер. Сведения о количестве больных в регионах Краснодарского края, их возрасте, типе заболевания, были получены по данным медицинского информационно-аналитического центра министерства здравоохранения Краснодарского края.

Поскольку обязательные формы отчетности по БЭ отсутствуют, использовалась электронная база данных за оказанные медицинские услу-

ги за период с 2010 по 2018 г., сформированная на основе приказа территориального фонда обязательного медицинского страхования на территории Краснодарского края № 498-П от 27.12.2018 «О внедрении положения о порядке информационного обмена в сфере обязательного медицинского страхования на территории Краснодарского края», версия 22.0^{1,2}.

Распространенность рассчитывали как отношение количества больных на 100 000 населения³.

С целью выявления степени окисления ДНК оценивали уровень 8-охоГ в сыворотке крови. Исследование носило сравнительный, контролируемый, характер.

Объектом изучения служили образцы крови шести больных БЭ, давших согласие на обработку биологического материала в исследовательских целях и такого же количества условно здоровых доноров. Кровь собирали в пластиковые пробирки объемом 2,5 мл с добавлением в качестве антикоагулянта динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) в конечной концентрации 2,0 мг/мл. Определение производилось в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител к 8-охоГ согласно протоколу “DNA Damage ELISA Kit” (Thermo Fisher Scientific, Финляндия). Чувствительность данного метода по данным производителя составляет 50,9 пг/мл.

Используя стандартный раствор с известной концентрацией 8-охоГ путем его последовательного разведения была построена калибровочная кривая зависимости оптической плотности от концентрации 8-охоГ. Количественную оценку содержания 8-охоГ осуществляли с использованием калибровочной кривой, которая имела линейный диапазон 0,94–60 нг/мл.

Также предварительно были приготовлены растворы антител к 8-охоГ в разведении 1:250 и конъюгата мышиных антител IgG в разведении 1: 500.

Метод иммуноферментного анализа (ИФА) проводили в 96 луночном микропланшете, куда вносили стандартные растворы, контрольные и опытные образцы. В лунки добавляли 50 мкл. антител 8-охоГ, инкубировали в течение 1 часа и 6-кратно промывали отмывочным буфером.

¹ Управление Федеральной службы государственной статистики по Краснодарскому краю и Республике Адыгея. Available: <https://krsdstat.gks.ru/KK>

² Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Краснодарского края. Available: http://www.kubanoms.ru/doc_ktfoms.html

³ ThermoFisher Scientific. DNA Damage Competitive ELISA Kit. Available: <https://www.thermofisher.com/elisa/product/DNA-Damage-Competitive>

Далее добавляли 50 мкл конъюгата мышиных антител IgG, аналогично инкубировали и промывали. Вводили 50 мкл тетраметилбензидинового субстрата (хромоген) и после мгновенной окраски смесь инкубировали 15 мин в темноте, завершая реакцию добавлением стоп-раствора. Оптическую плотность проб измеряли при длине волны 450 нм на микропланшетном фотометре Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, Финляндия). В каждом опыте проводили не менее трех повторов, определяя среднее значение данного показателя.

Результаты обрабатывали в программе (ПО StatPlus). Так как изучаемым выборкам количественных значений присуща средняя степень асимметрии (0,2 и –0,3) достоверность различий между ними оценивали, используя непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни для малых выборок. При сравнении долей применяли критерий хи-квадрат. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для анализа распространенности БЭ в популяции жителей Краснодарского края нами был взят

показатель первичной обращаемости больных с данной патологией. По данному показателю за 2010–2018 гг. в крае зарегистрировано 53 больных, что составляет 0,96 случаев на 100000 населения. Из них лиц мужского пола — 31 человек (58,5%), женского — 22 человека (41,5%).

На рис. 1 приведены показатели распространенности БЭ в 17 регионах Краснодарского края, в которых выявлены больные БЭ. Наибольших значений этот показатель достигает в Курганинском (7,9 случая заболевания на 100000 населения), Динском (4,9 случая на 100000 населения) и Ейском районах (4,5 случая на 100000 населения) (рис. 1).

Наименьшие показатели распространенности в Брюховецком (0,5 случая на 100000 населения), Темрюкском (0,8 случая на 100000 населения) и Армавирском (0,96 случая на 100000 населения) районах. В остальных регионах показатель распространенности колеблется от 1,0:100000 в Гулькевичском до 1,9:100000 в Апшеронском районах.

При оценке возрастных особенностей выяснилось, что средний возраст больных составляет —

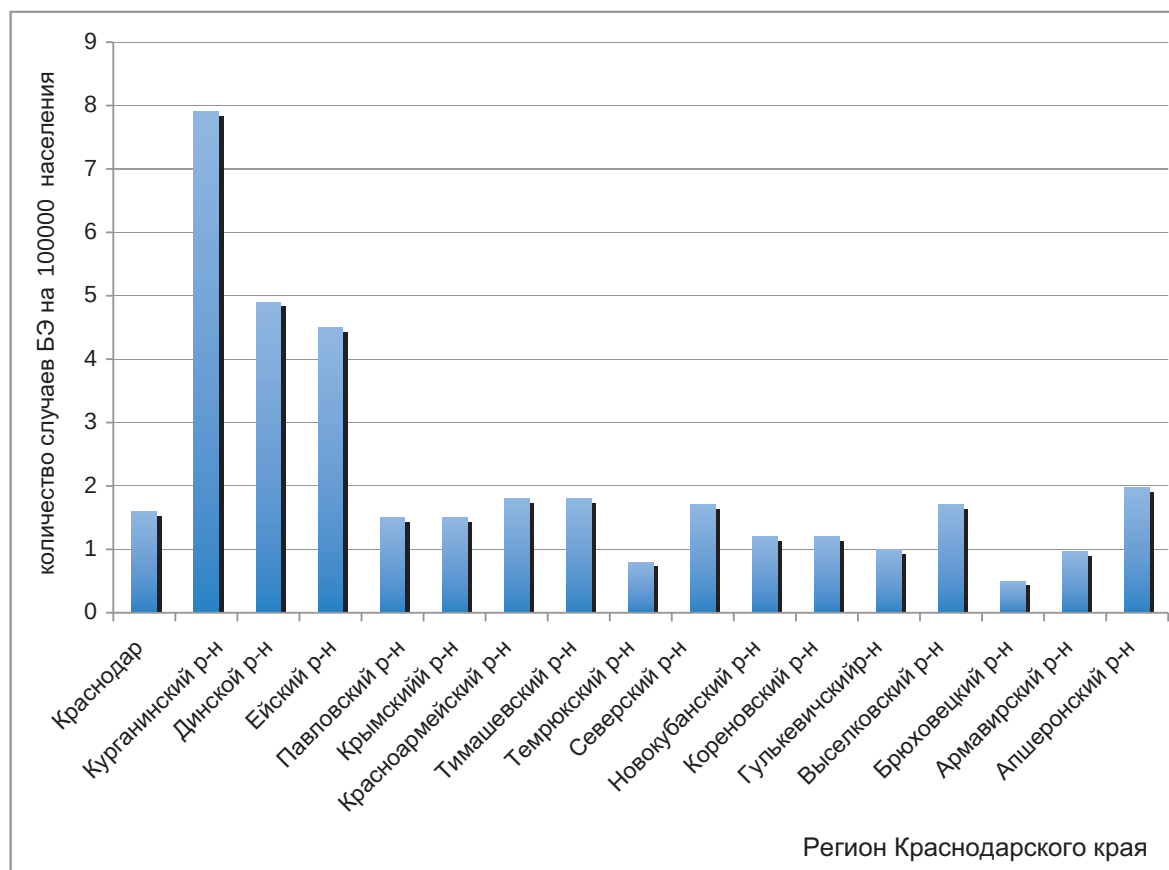


Рис. 1. Распространенность БЭ в регионах Краснодарского края — количество случаев БЭ на 100000 населения соответствующего региона.

Fig. 1. EB prevalence in regions of Krasnodar Krai, no. cases per 100,000 population.

23,9±2,9 года (где минимум и максимум составили от 6 месяцев до 81 года, а медиана равна $Me = 19$). Возраст от нескольких месяцев до 10 лет имеют 17 человек (32,1%), 13 человек (24,5%) находятся в возрастной группе 11–20 лет (рис. 2). Возрастную группу от 21 до 30 лет составили 10 человек (18,9%), в остальных группах — по 2–3 человека (4–6%). На долю больных в возрасте до 30 лет приходится 75,5%, а на долю больных в возрасте от 31 до 81 года в три раза меньше — 24,5% (по критерию хи-квадрат $p < 0,01$).

Согласно кодам международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): Q 81.0 — простая форма, Q 81.1 — летальная, Q 81.2 — дистрофическая, Q 81.8 — другие формы, Q 81.9 — неуточненная форма. В Краснодарском крае на долю простой формы БЭ приходится 54,7% (29 больных) по отношению к общему числу больных. Летальная форма диагностирована у 13,2% (7 случаев), дистрофическая — у 5,7% больных (3 случая) (рис 3).

Для выявления степени и характера повреждения ДНК, рассматривали показатель концентрации 8-охоГ в сыворотке крови. Исследуемый параметр в контрольной группе варьирует от 3,1 до 11,0 нг/мл, в среднем составляя $7,7 \pm 1,3$ нг/мл, $Me = 7,5$ (рис. 4). В группе больных БЭ уровень содержания 8-охоГ изменяется от 10,0 до 22,2 нг/мл и в среднем составляет $14,8 \pm 1,9$ нг/мл, $Me=14,5$. Это в 1,9 раза выше, чем в контроле ($p < 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Первым шагом, необходимым для понимания полиморфизма кубанской популяции по БЭ является изучение эпидемиологических особенностей данного заболевания. Это не только позволяет выявить преобладающие в различных регионах формы заболевания, территории, где оно встречается наиболее часто, группы населения, подверженные большему риску, но закладывает основу для составления краевого регистра данной патологии.

Выявленная распространенность 0,96 случая на 100000 населения соответствует средним показателям по России. Гендерные отличия отсутствуют, т.е. лица мужского и женского пола болеют одинаково часто.

Анализ возрастных особенностей свидетельствует, что в структуре исследуемой выборки болезнь в основном распространена среди населения до 30 лет. Наличие больных с дистрофической формой БЭ в возрасте 81 года, скорее всего, связаны с неточной диагностикой, т.к. средний возраст больных с дистрофической и летальной формой БЭ составляет 1–3 года [2].

В исследуемой популяции БЭ представлен несколькими фенотипическими и генотипическими формами: простая, летальная, дистрофическая. Из них преобладающей является простая форма БЭ. Обращает на себя внимание, что у 26,4%

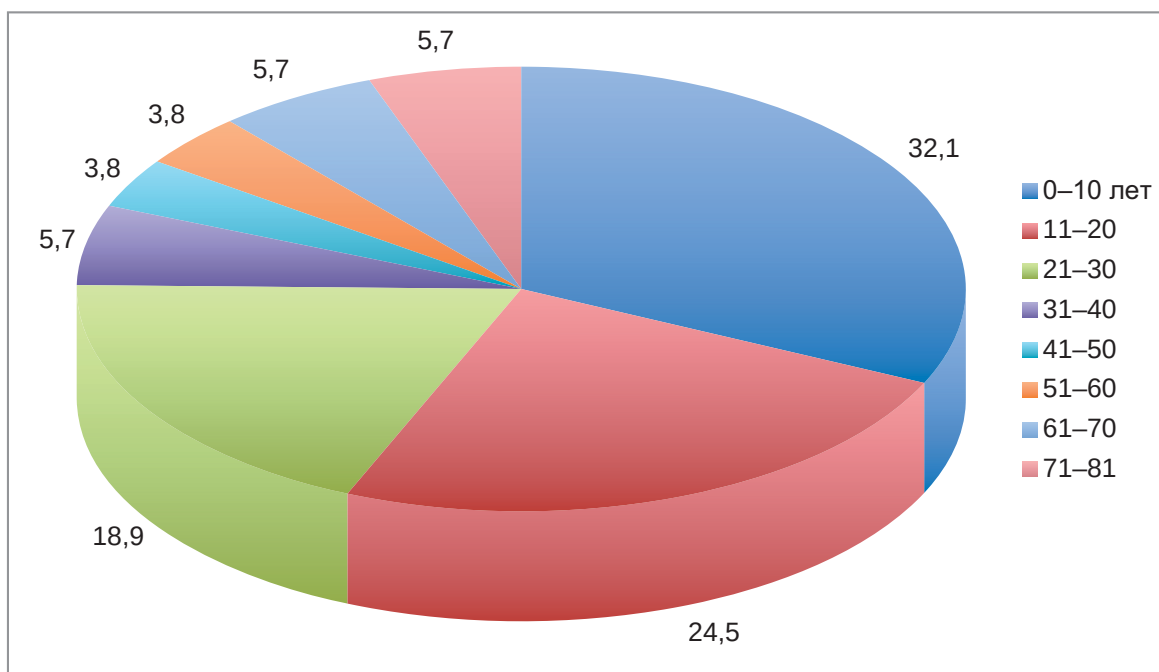


Рис. 2. Доля больных БЭ (%) в различных возрастных группах.
Fig. 2. Age structure of EB, %.

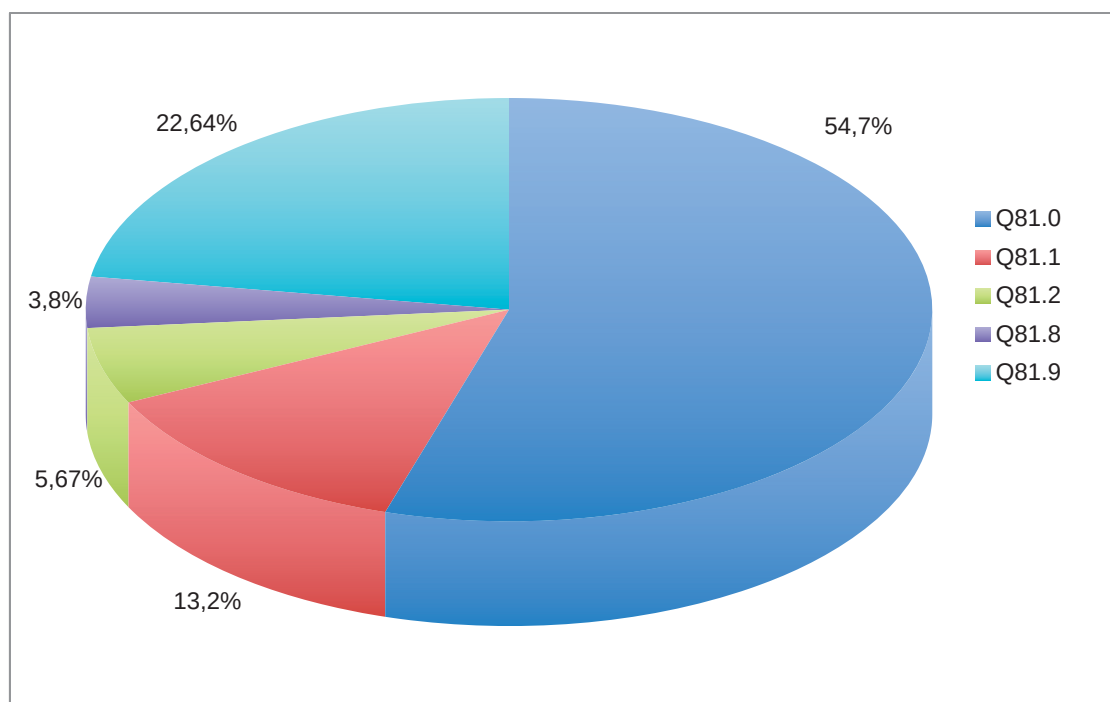


Рис. 3. Доля различных форм БЭ в популяции Краснодарского края.
Fig. 3. EB type structure in Krasnodar Krai.

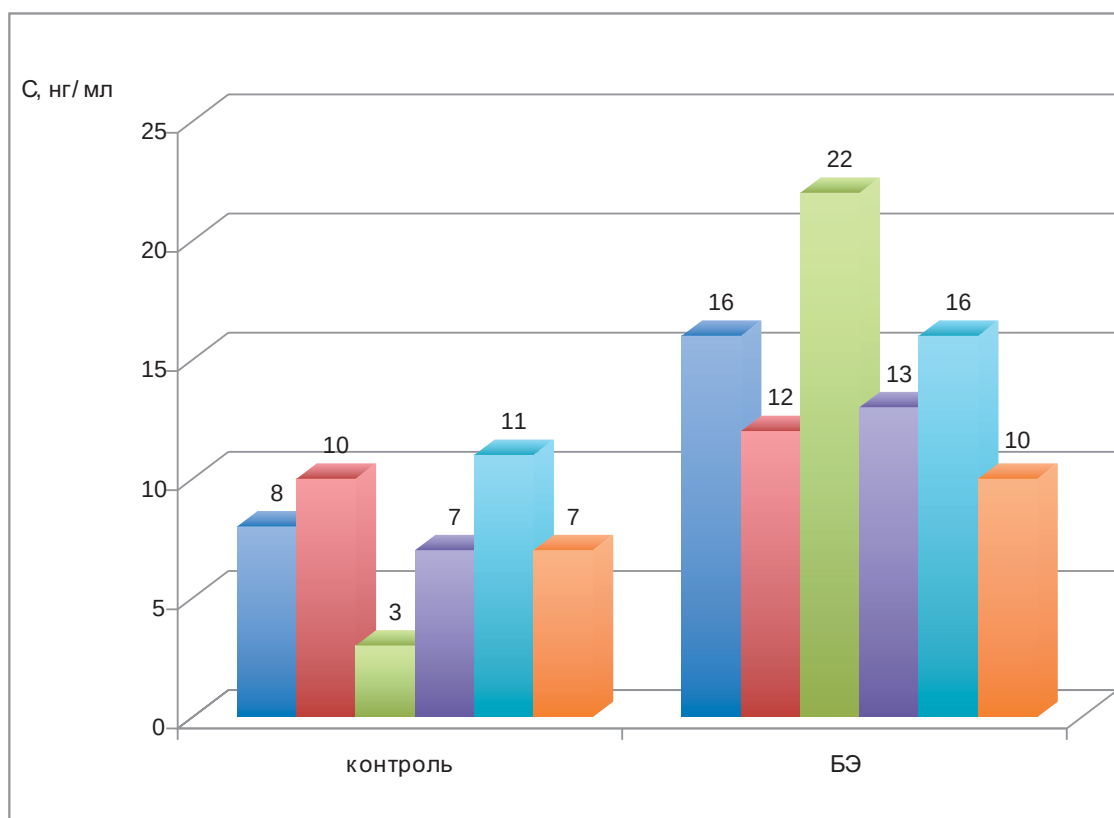


Рис. 4. Содержание 8-охоG (C) в сыворотке крови здоровых (контроль) и больных БЭ при $p < 0,01$ по критерию Манна—Уитни.
Fig. 4. Serum 8-oxoG content in norm and EB (ng/mL, Mann—Whitney $p < 0.01$).

(14 случаев) диагноз выставляется как Q 81.8 и Q 81.9, т.е. не включает конкретную форму заболевания, то есть остается не полным. Это говорит о том, что субъективные, визуальные методы диагностики БЭ не достаточно эффективны. Затрудняет диагностику заболевания большое разнообразие мутаций, выраженный полиморфизм их фенотипического проявления. Молекулярно-генетический анализ (секвенирование или генотипирование) позволяет подтвердить диагноз и определить форму заболевания, но он не всегда является доступным для всех пациентов. Совершенствование методов диагностики БЭ на сегодняшний день остается крайне актуальным. Полученные результаты согласуются с описанием московской популяции, где болеют в основном дети и преобладающей формой является простой БЭ [16].

Достоверное увеличение концентрации 8-охоG в сыворотке больных БЭ свидетельствует о значительной степени нарушения структуры молекулы ДНК. Так как большая часть 8-охоG образуется в результате воздействия активных форм кислорода, наблюдаемая в данном случае дестабилизация генома может рассматриваться как результат оксидативного генотоксического стресса.

Окислительный стресс и связанное с ним повреждение ДНК, являются неизбежным следствием эндогенных окислительных процессов, которые могут быть усилены клеточными реакциями на воздействие окружающей среды.

Наиболее опасно образование 8-охоG в регуляторных областях ДНК. Несмотря на уязвимость гуанина к окислению, гены позвоночных в основном встроены в GC-геномные области и более 72% промоторов генов человека принадлежат к классу с высоким содержанием GC [17]. В промоторной зоне 8-охоG служит эпигенетической меткой и в комплексе с 8-оксо-ДНК гликозилазой 1, обеспечивает начало репарации. Сбой в этой системе приводит к нарушению сборки транскрипционного аппарата, запускающего экспрессию редокс-регулируемых генов.

Известно, что окислительный стресс и повреждение ДНК связаны с влиянием на длину и целостность теломер. Использование теломеразой 8-охоG во время их удлинения останавливает этот процесс, вызывая дисфункцию цитогенетического аппарата клетки [18].

Основным биологическим эффектом модифицированных азотистых оснований являются их премутагенные свойства. Окисленный гуанин способен комплементарно соединяться не толь-

ко с цитозином, но и с аденином, образуя стабильную неканоническую (Хугстиновскую) пару охoG-A. В следующем цикле репликации возникает мутация по типу трансверсии G/C→T/A. Выработанная в организме система защиты, призвана восстановить подобные повреждения. Однако имеющее место при БЭ накопление 8-охоG, могло привести к появлению и таких мутаций, которые способны ослабить процессы эксцизионной репарации, не позволяя обеспечить восстановление нарушенной структуры ДНК и приводя к дальнейшему накоплению сывороточного 8-охоG.

Как видно, механизмы генотоксического эффекта 8-охоG достаточно многообразны и затрагивают различные метаболические пути. Нарушение координации этих путей является этиологической связью между окислением гуанина и патофизиологическими процессами, которые происходят при БЭ.

Таким образом, накопление основного продукта окисленной ДНК позволяет сделать вывод не только о том, что в геноме произошли серьезные структурные нарушения, но и о том, что течение БЭ сопровождается оксидативным стрессом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе ретроспективного исследования рассмотрены эпидемиологические особенности БЭ среди населения Краснодарского края. В целом распространенность БЭ в популяции Краснодарского края соответствует средним показателям по России. Определены территории, где заболевание встречается наиболее часто, группы населения, подверженные большему риску, преобладающие формы изучаемой нозологии. Показано, что для более четверти больных кубанской популяции диагноз не включает форму заболевания, т.е. остается не полным.

Повышение уровня сывороточного 8-охоG, является доказательством того, что при БЭ происходит нарушение структуры ДНК, причиной которого является оксидативный стресс. Выявленный характер повреждения генома может внести определенный вклад в дальнейшее понимание этиологии данного заболевания.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование одобрено Этическим комитетом государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

(ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 28 от 29 апреля 2014 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study was approved by the Committee for Ethics of Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Protocol No. 28 of 29 April, 2014.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках выполнения проекта МФИ-20.1/119.

FINANCING SOURCE

The study was supported by the Kuban Science Foundation (project No. MFI-20.1 / 119).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Альбанова В.И., Чикин В.В., Мончаковская Е.С. Врожденный буллезный эпидермолиз: особенности регенерации эпидермиса и методы терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017; 93(4): 28-37. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-4-28-37
2. Shinkuma S. Dystrophic epidermolysis bullosa: a review. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2015; 8: 275-284. DOI: 10.2147/CCID.S54681
3. Uitto J., Bruckner-Tuderman L., McGrath J.A., Riedl R., Robinson C. EB2017-Progress in Epidermolysis Bullosa Research toward Treatment and Cure. *J. Invest. Dermatol.* 2018; 138(5): 1010-1016. DOI: 10.1016/j.jid.2017.12.016
4. Kiritsi D., Garcia M., Brander R., Has C., Meijer R., Jose Escámez M., Kohlhase J., van den Akker P.C., Scheffer H., Jonkman M.F., Del Rio M., Bruckner-Tuderman L., Pasmooij A.M.G. Mechanisms of natural gene therapy in dystrophic epidermolysis bullosa. *J. Invest. Dermatol.* 2014; 134(8): 2097-2104. DOI: 10.1038/jid.2014.118
5. Kühl T., Mezger M., Hausser I., Guey L.T., Handgrettinger R., Bruckner-Tuderman L., Nyström A. Collagen VII Half-Life at the Dermal-Epidermal Junction Zone: Implications for Mechanisms and Therapy of Genodermatoses. *J. Invest. Dermatol.* 2016; 136(6): 1116-1123. DOI: 10.1016/j.jid.2016.02.002
6. Bruckner-Tuderman L., Has C. Disorders of the cutaneous basement membrane zone — the paradigm of epidermolysis bullosa. *Matrix Biol.* 2014; 33: 29-34. DOI: 10.1016/j.matbio.2013.07.007
7. Cutlar L., Greiser U., Wang W. Gene therapy: pursuing restoration of dermal adhesion in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Exp. Dermatol.* 2014; 23(1): 1-6. DOI: 10.1111/exd.12246
8. Marinkovich M.P., Tang J.Y. Gene therapy for epidermolysis bullosa. *J. Invest. Dermatol.* 2019; 139(6): 1221-1226. DOI: 10.1016/j.jid.2018.11.036
9. Кубанов А.А., Альбанова В.И., Карамова А.Э., Чикин В.В., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Распространенность врожденного буллезного эпидермолиза у населения Российской Федерации. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015; 91(3): 21-30. DOI: 10.25208/0042-4609-2015-91-3-21-30
10. Tabur S., Aksoy E.N., Korkmaz H., Ozkaya M., Aksoy N., Akarsu E. Investigation of the role of 8-OHdG and oxidative stress in papillary thyroid carcinoma. *Tumour. Biol.* 2015; 36(4): 2667-2674. DOI: 10.1007/s13277-014-2889-6
11. Ba X., Aguilera-Aguirre L., Rashid Q.T., Bacsı A., Radak Z., Sur S., Hosoki K., Hegde M.L., Boldogh I. The role of 8-oxoguanine DNA glycosylase-1 in inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15(9):16975-16997. DOI: 10.3390/ijms150916975
12. Полунина Е.А. Сывороточный уровень продуктов глубокого окисления белков и активность супероксиддисмутазы как маркеров оксидативного стресса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 122-130. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-1-122-130
13. Лукина М.В., Кузнецова А.А., Кузнецов Н.А., Федорова О.С. Кинетический анализ узнавания поврежденных нуклеотидов мутантными формами 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы hOGG1. *Биоорганическая химия*. 2017; 43(1): 4-17. DOI: 10.7868/S0132342317010055
14. Попов А.В., Юдкина А.В., Воробьев Ю.Н., Жарков Д.О. Каталитически компетентные конформации активного центра 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы человека. *Биохимия*. 2020; 85(2): 225-238. DOI: 10.31857/S0320972520020062
15. Stoddard S., Riggleman A., Carpenter A., Baranova A. The detection of 8-Oxo-7,8-Dihydro-2'-Deoxyguanosine in circulating cell-free DNA: a step towards longitudinal monitoring of health. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020; 1241: 125-138. DOI: 10.1007/978-3-030-41283-8_8
16. Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Поршина О.В., Часова Г.К. Клинико-эпидемиологические особенности врожденного буллезного эпидермолиза в Москве. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017; 16(6): 83-89. DOI: 10.17116/klinderma201716683-89
17. Ba X., Boldogh I. 8-Oxoguanine DNA glycosylase 1: Beyond repair of the oxidatively modified base lesions. *Redox. Biol.* 2018; 14: 669-678. DOI: 10.1016/j.redox.2017.11.008
18. Fouquerel E., Lormand J., Bose A., Lee H.T., Kim G.S., Li J., Sobol R.W., Freudenthal B.D., Myong S., Opresko P.L. Oxidative guanine base damage regulates human telomerase activity. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2016; 23(12): 1092-1100. DOI: 10.1038/nsmb.3319

REFERENCES

1. Kubanov A.A., Karamova A.E., Al'banova V.I., Chikin V.V., Monchakovskaya E.S. Congenital epidermolysis bullosa: peculiarities of epidermis regeneration and methods of treatment. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017; 93(4): 28-37. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-4-28-37
2. Shinkuma S. Dystrophic epidermolysis bullosa: a review. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2015; 8: 275-284. DOI: 10.2147/CCID.S54681
3. Uitto J., Bruckner-Tuderman L., McGrath J.A., Riedl R., Robinson C. EB2017-Progress in Epidermolysis Bullosa Research toward Treatment and Cure. *J. Invest. Dermatol.* 2018; 138(5): 1010-1016. DOI: 10.1016/j.jid.2017.12.016
4. Kiritsi D., Garcia M., Brander R., Has C., Meijer R., Jose Escámez M., Kohlhasse J., van den Akker P.C., Scheffer H., Jonkman M.F., Del Rio M., Bruckner-Tuderman L., Pasmooij A.M.G. Mechanisms of natural gene therapy in dystrophic epidermolysis bullosa. *J. Invest. Dermatol.* 2014; 134(8): 2097-2104. DOI: 10.1038/jid.2014.118
5. Kühl T., Mezger M., Hausser I., Guey L.T., Handgrettinger R., Bruckner-Tuderman L., Nyström A. Collagen VII Half-Life at the Dermal-Epidermal Junction Zone: Implications for Mechanisms and Therapy of Genodermatoses. *J. Invest. Dermatol.* 2016; 136(6): 1116-1123. DOI: 10.1016/j.jid.2016.02.002
6. Bruckner-Tuderman L., Has C. Disorders of the cutaneous basement membrane zone — the paradigm of epidermolysis bullosa. *Matrix Biol.* 2014; 33: 29-34. DOI: 10.1016/j.matbio.2013.07.007
7. Cutlar L., Greiser U., Wang W. Gene therapy: pursuing restoration of dermal adhesion in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Exp. Dermatol.* 2014; 23(1): 1-6. DOI: 10.1111/exd.12246
8. Marinkovich M.P., Tang J.Y. Gene therapy for epidermolysis bullosa. *J. Invest. Dermatol.* 2019; 139(6): 1221-1226. DOI: 10.1016/j.jid.2018.11.036
9. Kubanov A.A., Albanova V.I., Karamova A.E., Chikin V.V., Melekhina L.Y., Bogdanova Y.V. Prevalence of hereditary epidermolysis bullosa in the Russian Federation. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2015; 91(3): 21-30. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25208/0042-4609-2015-91-3-21-30
10. Tabur S., Aksoy E.N., Korkmaz H., Ozkaya M., Aksoy N., Akarsu E. Investigation of the role of 8-OHdG and oxidative stress in papillary thyroid carcinoma. *Tumour. Biol.* 2015; 36(4): 2667-2674. DOI: 10.1007/s13277-014-2889-6
11. Ba X., Aguilera-Aguirre L., Rashid Q.T., Bacsı A., Radak Z., Sur S., Hosoki K., Hegde M.L., Boldogh I. The role of 8-oxoguanine DNA glycosylase-1 in inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15(9): 16975-16997. DOI: 10.3390/ijms150916975
12. Polunina E.A. Serum level of advanced oxidation protein products and the activity of superoxide dismutase as the markers of oxidative stress in patients with chronic heart failure. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019; 26(1): 122-130. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-1-122-130
13. Lukina M.V., Kuznetsova A.A., Kuznetsov N.A., Fedorova O.S. The kinetic analysis of recognition of the damaged nucleotides by mutant forms of the 8-oxoguanine DNA glycosylase hOGG1. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2017; 43(1). DOI: 10.7868/S0132342317010055
14. Popov A.V., Yudkina A.V., Vorobjev Y.N., Zharkov D.O. Catalytically competent conformation of the active site of human 8-oxoguanine-DNA-glycosylase. *Biochemistry (Moscow)*. 2020; 85(2): 192-204. DOI: 10.1134/S0006297920020066
15. Stoddard S., Riggelman A., Carpenter A., Baranova A. The detection of 8-Oxo-7,8-Dihydro-2'-Deoxyguanosine in circulating cell-free DNA: a step towards longitudinal monitoring of health. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020; 1241: 125-138. DOI: 10.1007/978-3-030-41283-8_8
16. Potekhaev N.N., Zhukova O.V., Porshina O.V., Chasova G.K. Clinical and epidemiological features of the congenital epidermolysis bullosa in Moscow. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2017; 16(6): 83-89. (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/klinderma201716683-89
17. Ba X., Boldogh I. 8-Oxoguanine DNA glycosylase 1: Beyond repair of the oxidatively modified base lesions. *Redox. Biol.* 2018; 14: 669-678. DOI: 10.1016/j.redox.2017.11.008
18. Fouquerel E., Lormand J., Bose A., Lee H.T., Kim G.S., Li J., Sobol R.W., Freudenthal B.D., Myong S., Opresko P.L. Oxidative guanine base damage regulates human telomerase activity. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2016; 23(12): 1092-1100. DOI: 10.1038/nsmb.3319

ВКЛАД АВТОРОВ

Павлюченко И.И.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка, развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Гусарук Л.Р.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка, развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи и его критический пересмотр.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных и других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Текуцкая Е.Е.

Разработка концепции — формулировка, развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение экспериментов, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Рубцова И.Т.

Разработка концепции — формулировка, развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление материала для анализа.

AUTHOR CONTRIBUTIONS**Pavlyuchenko I.I.**

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for integrity of all parts of the article and its final version.

Gusaruk L.R.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript and its critical revision.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Tekutskaya E.E.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — experimental work, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for integrity of all parts of the article and its final version.

Methodology development — methodology development and design.

Rubtsova I.T.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — sample provision for analysis.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Павлюченко Иван Иванович — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7080-7641>

Гусарук Любовь Рамазановна* — кандидат биологических наук, доцент; доцент кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4316-3868>

Контактная информация: Гусарук Любовь Рамазановна; тел.: +7(903)411-04-74; e-mail: gusaruk@yandex.ru;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

Текуцкая Елена Евгеньевна — кандидат химических наук; доцент кафедры радиофизики и нанотехнологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный университет».

<https://orcid.org/0000-0003-1689-8815>

Рубцова Ирина Темировна — кандидат медицинских наук; доцент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-3262-6158>

Ivan I. Pavlyuchenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Biology with training in medical genetics, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7080-7641>

Lyubov R. Gusaruk* — Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Chair of Biology with training in medical genetics, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-4316-3868>

Contact information: Lyubov R. Gusaruk; tel.: +7(903)411-04-74; e-mail: gusaruk@yandex.ru;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

Elena E. Tekutskaya — Cand. Sci. (Chem.), Assoc. Prof., Chair of Radiophysics and Nanotechnology, Kuban State University.

<https://orcid.org/0000-0003-1689-8815>

Irina T. Rubtsova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Public Health, Healthcare and History of Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-3262-6158>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ВЛИЯНИЕ НОВОЙ ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЫ РЕКСОДА® НА ПРОЦЕССЫ МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ В КОЖЕ КРЫС

К.В. Целуйко¹, А.В. Задорожний¹, Е.Н. Чуян², М.Ю. Раваева², В.Л. Попков^{3,*},
П.А. Галенко-Ярошевский⁴(мл.), О.Н. Гулевская³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский Федеральный университет им. В.И. Вернадского», просп. Академика Вернадского, д. 4., г. Симферополь, 295007, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 17 г. Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. Симферопольская, д. 16, г. Краснодар, 350080, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Активация свободнорадикального окисления лежит в основе многих патологических процессов в различных органах и тканях, в том числе в коже. Важнейшим антиоксидантом, препятствующим воздействию свободных радикалов на организм, является супероксиддисмутаза (СОД). Среди СОД-содержащих лекарственных препаратов особое место принадлежит рекомбинантной супероксиддисмутазе человека — Рексоду, который нашёл широкое применение в различных областях медицины в виде лиофилизата. Создание новой инъекционной формы Рексода® в виде раствора диктует необходимость её углублённого изучения, в частности влияния на микрогемоциркуляцию в коже, тем более что специальные исследования в этом аспекте ранее не проводились.

Цель исследования — выявить наличие у новой инъекционной формы Рексода® положительного влияния на микрогемоциркуляцию в коже крыс.

Методы. Исследование влияния новой инъекционной формы Рексода® на микрогемоциркуляцию в коже проводили методом лазерной доплеровской флуометрии, при этом регистрировали следующие неосцилляторные данные базального кровотока: показатели микроциркуляции (ПМ), средние квадратичные отклонения (СКО), коэффициенты вариации (Кв), кроме того, методом вейвлет-анализа устанавливали амплитуды колебаний кровотока в разных частотных диапазонах: 0,0095–0,02, 0,02–0,046, 0,07–0,15, 0,15–0,4 и 0,8–0,16 Гц, отражающих соответственно эндотелиальные (АзП), нейрогенные (АнП), миогенные (АмП), дыхательные (АдП) и пульсовые (АпП) процессы.

Результаты. Установлено, что новая инъекционная форма Рексода® в дозе 8000 ЕД/кг спустя 15 мин после внутрибрюшинного введения крысам вызвала статистически значимое ($p < 0,05$) повышение амплитуды колебаний кровотока АзП (на 43,1%), АнП (на 43,4%), АмП (на 60,8%), АдП (на 58,3%) и АпП (на 32,0%) по сравнению с данными

полученными у животных в контрольной группе. Исходя из того, что амплитуды колебаний АэП совпадают с релизингом оксида азота (NO), увеличение этого показателя указывает на повышение секреции NO эндотелиальными клетками, что влечёт за собой развитие эндотелий-зависимой вазодилатации.

Отмеченные изменения показателей микрогемоциркуляции в коже нашли свое отражение и в повышении интегральных показателей базального кровотока: ПМ увеличивался на 33,4%, СКО — на 14,0% и Кв — на 27,6%, однако при этом только первый и последний показатели оказались статистически значимыми ($p < 0,05$).

Основываясь на полученных результатах исследований, можно полагать, что новая инъекционная форма Рексода® повышает секрецию NO клетками эндотелия, оказывает релаксирующее действие на гладкомышечные клетки артериол и артериовенулярных анастомозов связанное с адренергическими процессами, уменьшает тонус прекапиллярных сфинктеров и прекапиллярных артериол вследствие формирования Ca^{2+} -зависимой мышечной релаксации, проявляет влияние на дыхательную модуляцию веноулярного отдела микрогемоциркуляторной сети и вегетативное обеспечения действия сердца, увеличивает приток артериальной крови за счет повышения эффективности сердечного выброса.

Заключение. Применение новой инъекционной формы Рексода® вызывает активизацию микрогемодинамических процессов в коже крыс за счёт повышения эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации, увеличения метаболических процессов в эндотелии сосудов, уменьшения адренергической вазомоторной активности и нивелирования периферического сопротивления микрососудистой сети. Совокупность отмеченных процессов приводит к увеличению поступления крови в нутритивное микрососудистое русло и способствует нормализации веноулярного оттока.

Полученные результаты исследования расширяют представления о фармакодинамических свойствах рекомбинантной СОД человека (Рексода).

Ключевые слова: Рексод® (рекомбинантная супероксиддисмутаза человека), лазерная доплеровская флоуметрия, микрогемоциркуляция в коже крыс

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Целуйко К.В., Задорожний А.В., Чуян Е.Н., Попков В.Л., Раваева М.Ю., Галенко-Ярошевский П.А. (мл.), Гулевская О.Н. Влияние новой инъекционной формы Рексод® на процессы микрогемоциркуляции в коже крыс. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(5): 100–113. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-100-113>

Поступила 30.07.2020

Принята после доработки 11.08.2020

Опубликована 27.10.2020

IMPACT OF NEW REXOD® INJECTION FORM ON BLOOD MICROCIRCULATION IN RAT SKIN

Kristina V. Tseluyko¹, Andrey V. Zadorozhny¹, Elena N. Chuyan², Marina Y. Ravayeva², Victor L. Popkov^{3,*}, Pavel A. Galenko-Yaroshevsky⁴(jun.), Olga N. Gulevskaya³

¹ Rostov State Medical University,
Nakhichevskiy per., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia

² Vernadsky Crimean Federal University,
Akademika Vernadskogo prosp., 4. Simferopol, 295007, Russia

³ Kuban State Medical University,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

⁴ City Outpatient Hospital No. 17,
Simferopolskaya str., 16, Krasnodar, 350080, Russia

ABSTRACT

Background. Free radical oxidation underlies many morbid processes in various organs and tissues, including skin. A major antioxidant preventing the free radical impact is superoxide dismutase (SOD). A particularly valued SOD-containing agent is recombinant human SOD, Rexod, possessing a wide spectrum of medical applications in form of lyophilisate. Marketing of a new Rexod® injection preparation in form of solution requires research into its properties, including the impact on blood microcirculation in skin, especially with the lack of relevant clinical trials.

Objectives. Evaluation of anticipated positive effects of the new injection form of Rexod® on blood microcirculation in rat skin.

Methods. The new Rexod® preparation impact on blood microcirculation in skin was studied with laser Doppler fluometry by recording the following non-oscillatory parameters of the basal blood flow: microcirculation (MC), mean squared deviation (MSD) and coefficient of variation (CV). Blood flow fluctuations were measured in a wavelet analysis at different frequency bands: 0.0095–0.02, 0.02–0.046, 0.07–0.15, 0.15–0.4 and 0.8–0.16 Hz corresponding to endothelial (Ae), neurogenic (An), myogenic (Am), respiratory (Ar) and pulse (Ap) rhythm amplitudes, respectively.

Results. The new Rexod® injection preparation at a dose of 8000 U/kg after 15 min of intraperitoneal administration in rats caused a statistically significant ($p < 0.05$) increase in the blood flow fluctuation amplitudes Ae (43.1%), An (43.4%), Am (60.8%), Ar (58.3%) and Ap (32.0%) compared to the control group. Because the Ae fluctuations coincide with nitric oxide (NO) emission episodes, such a growth indicates an elevated NO excretion by endothelial cells leading to endothelium-dependent vasodilation. The observed changes in blood microcirculation in skin are also associated with higher integral values of the basal blood flow, MC (33.4% increase), MSD (14.0%) and CV (27.6%), although only MC and CV values were statistically significant ($p < 0.05$). The results obtained suggest that the new injection form of Rexod® stimulates endothelial NO excretion, exerts adrenergic relaxation in smooth muscle cells of arterioles and arteriovenular anastomoses, reduces precapillary sphincter and arteriolar contractility through Ca^{2+} -dependent muscle relaxation, affects respiratory modulation of the venular blood microcirculatory compartment and vegetative cardiac support, intensifies arterial blood flow by increasing the cardiac output.

Conclusion. Application of the new Rexod® injection form improves blood microdynamics in rat skin via stimulating endothelium-dependent and independent vasodilatation and endothelial metabolism, decelerating adrenergic vasomotor activity and peripheral microvascular resistance. These processes in coupling improve blood flow to nutritive microvascular bed and normalise venular outflow. Our results provide further insights into pharmacodynamics of recombinant human SOD (Rexod).

Keywords: Rexod® (recombinant human superoxide dismutase), laser Doppler fluometry, blood microcirculation in rat skin

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Tseluyko K.V., Zadorozhny A.V., Chuyan E.N., Ravayeva M.Yu., Popkov V.L., Galenko-Yaroshevsky P.A. (jun.), Gulevskaya O.N. Impact of new Rexod® injection form on blood microcirculation in rat skin. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(5): 100–113. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-100-113>

Submitted 30.07.2020

Revised 11.08.2020

Published 27.10.2020

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что активация процессов свободнорадикального окисления, вызывающая окислительный стресс и избыточные образования активных форм кислорода (супероксидного анион-радикала, пероксида водорода, синглетного кислорода, гидроксильного радикала), индуцирующих дезорганизацию биологических мембран и цитозоля клеток, лежит в основе многих патологических процессов в различных органах и тканях, включая кожные покровы.

Важнейшим природным антиоксидантом, препятствующим воздействию свободных радикалов на ткани организма (путем нейтрализации супероксидного анион-радикала), является супероксиддисмутаза (СОД) [1–3].

Всевозрастающий интерес специалистов различных отраслей медицины к СОД объясняется её диагностической [4–6] и прогностической [7] значимостью, высокой лечебной активностью при многих патологических процессах [8–13].

Среди СОД-содержащих лекарственных средств, разработанных к настоящему времени, особое место принадлежит рекомбинантной СОД человека — Рексоду. Препарат представляет собой металлопротеин, состоящий из двух идентичных субъединиц, каждая из которых содержит по одному иону меди и цинка, синтезирована штаммом дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* Y 2134, в генную цепочку которых внедрен фрагмент гена Cu, Zn-СОД человека. Рексод является оригинальным российским лекарственным средством, изначально разработанным в виде лиофилизата Федеральным государственным унитарным предприятием «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России), обладает выраженными противовоспалительным, антицитолическим, цитопротективным и другими свойствами [14, 15]. Препарат нашёл широкое применение в травматологии и ортопедии, дерматологии, онкологии, офтальмологии, стоматологии и других областях медицины. Так, Рексод предупреждает и снижает риск развития син-

дрома имплантации костного цемента при эндопротезировании крупных суставов. Препарат в комплексе с озон/NO-ультразвуковым методом проявляет выраженную терапевтическую активность при лечении больных с лучевыми фиброзами кожных покровов и подлежащих мягких тканей. Рексод способен повышать выживаемость кожи при редуцированном в ней кровообращении в экспериментах на животных, и особенно его свойства усиливаются в комплексном применении с препаратами метаболического типа действия — реамберин, эноксифолом, мафусолом и другими на фоне нормо- и гипергликемии, вызванной экспериментальным (аллоксановым) сахарным диабетом, осложненным экзогенной гиперхолестеринемией. При экспериментальной глаукоме применение Рексода нивелирует дегенеративные нарушения в зрительном нерве животных (кроликов). Использование препарата в условиях стационара показало его высокую результативность при первичной открытоугольной глаукоме, вторичных кератопатиях, герпетических и аденовирусных поражениях глаз, возрастной макулодистрофии. Включение Рексода в схемы комплексного лечения больных с флегмонами челюстно-лицевой области значительно повышает эффективность проводимой фармакотерапии в клинических условиях [1, 15, 16].

Широкомасштабные экспериментально-клинические исследования, выполненные под руководством академика В.К. Леонтьева, показали перспективность применения Рексода при лечении воспалительной патологии тканей пародонта. Комплексная фармакотерапия, включающая Рексод, хронического генерализованного пародонтита (ХГП) способна повышать пролиферативную активность остеобластов и, как следствие, репаративную регенерацию костной ткани альвеолярных отростков, способствуя её продуктивной дифференциальной реорганизации и увеличению плотности матричного состава костной структуры. Морфологические исследования механизмов регенераторных процессов в исходе обострения ХГП позволили констатировать не встречавшийся прежде феномен усиления полноценной восстановительной регенерации слизистой оболочки десны (реституция)

у больных с ХГП, заключающийся в том, что Рексод, а также ряд других лекарственных средств (цитофлавин, реамберин, мексидол и др.), способен активно влиять на внутриклеточные метаболические процессы, проявляя антиоксидантный, антигипоксический эффекты, при этом активизирует восстановительные процессы в слизистой оболочке десны, нормализуя морфофункциональное состояние её эпителиального покрова [1, 17]. Выявленное «Явление активизации репаративной регенерации тканей десны организма человека» признано как научное открытие (Диплом № 496 на открытие от 19.04.2010 г.).

При создании Рексод в виде лиофилизата сотрудниками ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России параллельно велось изучение возможности выпуска этого препарата в виде водного раствора. В результате этих исследований была разработана новая инъекционная форма (НИФ) Рексод® (ампулы по 3,2 млн. ЕД) с сохранением всех фармакологических показателей качества (регистрационное удостоверение Минздрава России — ЛП–004754).

Учитывая вышеперечисленные положительные свойства Рексод и появление на фармацевтическом рынке его НИФ этого лекарственного средства, представлялось важным изучить влияние препарата на состояние микрогемодинамики (МГЦ) в коже; специальные исследования в этом аспекте не проводились.

Цель исследования — выявить наличие у новой инъекционной формы Рексод® положительного влияния на микрогемодинамику в коже крыс.

МЕТОДЫ

Проведенные исследования в зимний период (февраль) 2020 года осуществлены на 36 белых крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Перед проведением экспериментов животные были определены на карантин продолжительностью не менее 14 дней (согласно требованиям Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей»). В течение изоляции были отобраны здоровые крысы со следующими внешними показателями (включения): чистая и блестящая шерсть, умеренная локомоторная активность, отсутствие признаков поражения конъюнктивы глаз, слизистых оболочек носа и полости рта. Нездоровые животные, имеющие противоположные признаки отмеченных показателей, были изъяты (исключения).

Крысы, отобранные для проведения исследований, содержались в типовых условиях вивария

согласно принятым требованиям (ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур») на полноценном гранулированном корме (ГОСТ Р-50258-92).

Проведены две серии опытов, при этом как первая, так и вторая включали контрольную и подопытную группы крыс (по 8 и 10 особей соответственно). В первой серии экспериментов исследовали влияние НИФ Рексод® (международное непатентованное наименование: супероксиддисмутаза) на МГЦ через 15 и 45 мин после внутрибрюшинного (в/бр) введения в дозе 8000 ЕД/кг (0,02 мг/кг), объемом 0,2 мл, во второй — через 30 мин проводили аналогичные инъекции препарата в соответствующих дозе и объеме. Животным контрольных групп вводили физиологический раствор в объеме эквивалентном вводимому НИФ Рексод®.

Регистрацию параметров МГЦ осуществляли с помощью лазерного анализатора кровотока «Лазма-МЦ» (производство ООО НПП «Лазма», Россия) с применением программы LDF 2.20.0.507WL. В качестве показателей, определяемых при помощи лазерной доплеровской флуометрии (ЛДФ), фиксировали неосцилляторные данные базального кровотока: показатель микроциркуляции (ПМ, пф. ед.), среднее квадратичное отклонение (СКО, пф. ед.), коэффициент вариации (Кв, %) [18, 19, 20].

Используя вейвлет-анализ определяли амплитуды пульсации потока крови (АППК) в микрососудах кожи в диапазонах следующих частот: 0,0095–0,02, 0,02–0,046, 0,07–0,15, 0,15–0,4 и 0,8–0,16 Гц, отражающих соответственно эндотелиальные (АэП), нейрогенные (АнП), миогенные (АмП), дыхательные (АдП) и пульсовые (АпП) процессы. Учитывая тот факт, что при проведении экспериментов имела место вариабельность колебаний АППК, их нормированный параметр вычисляли по формуле [18]:

$$A_{\text{норм}} = A/3\sigma,$$

где А — амплитуда колебаний, σ — среднее квадратичное отклонение.

С целью уменьшения влияния внешнего воздействия на исследуемые объекты (крысы) и повышения точности регистрации получаемых показателей при использовании ЛДФ-метрии, животных помещали в камеры конструкции А.Х. Когана. Хвосты крыс плотно закреплялись на поверхности в горизонтальном положении с помощью медицинского пластыря. Опволоконный зонд лазерного анализатора кровотока

«Лазма-МЦ» закрепляли в перпендикулярном положении относительно хвостов. Регистрацию и запись сигналов осуществляли при нахождении животных в спокойном состоянии.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью непараметрических методов, поскольку распределение значений переменных отличалось от нормального. Расчеты и статистическая обработка данных проводились с использованием программы Microsoft Excel и программного пакета Stat Soft\Statistica 8,0. Статистическую значимость различий между значениями показателей контрольной и подопытной групп для различных сроков наблюдения (через 15, 30 и 45 мин после введения препарата) определяли с помощью критерия Манна—Уитни, предварительно проводя проверку на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро—Уилка. Распределения числовых значений для большинства показателей статистически значимо отличались от нормального распределения. При $p < 0,05$ считали различия значений статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что спустя 15 мин после в/бр инъектирования крысам НИФ Рексода® наблюдались существенные изменения активности всех компонентов, регулирующих состояние МГЦ, по сравнению с данными полученными в контрольной группе (рисунок). Так, препарат повышал АППК крови в микрососудах кожи, отражающие диапазоны колебаний АэП, АнП и АмП, на 43,1%, 43,4% и 60,8% ($p < 0,05$ во всех случаях) соответственно (табл. 1).

Учитывая тот факт, что амплитуды АэП колебаний проявляются одновременно с релизингом

оксида азота (NO), увеличение этого параметра указывает на повышения секреции NO клетками эндотелия с последующим формированием эндотелий-зависимой вазодилатации.

Возрастание амплитуд колебаний показателей ЛДФ-граммы в диапазоне АнП, которые могут быть обусловлены воздействием адренергических процессов на гладкомышечные клетки (ГМК) артериол и артериоларные участки артериовенулярных анастомозов, указывает на уменьшение периферического сосудистого сопротивления в отмеченных образованиях микрососудистой сети, приводящего к увеличению транскпиллярного (нутритивного) кровотока (рис.).

Повышение под влиянием НИФ Рексода® АмП может свидетельствовать об уменьшении тонуса прекапиллярных сфинктеров и прекапиллярных метартериол. Известно, что АмП во многом определяются изменениями концентрации ионов Ca^{2+} , проходящего через мембраны ГМК. В связи с этим отмеченное в наших экспериментах увеличение АмП даёт основание полагать, что уменьшение тонуса прекапилляров является следствием формирования Ca^{2+} -зависимой мышечной релаксации кровеносных сосудов, вызванной введением НИФ препарата.

На фоне действия НИФ Рексода® отмечалось изменение АППК, проявляющееся повышением АдП на 58,3% ($p < 0,05$) (табл. 1). Отмеченный эффект препарата может быть обусловлен его непосредственным влиянием на дыхательную модуляцию веноулярного отдела микрогемоциркуляторной сети и респираторными воздействиями на вегетативное обеспечение деятельности сердца.

Введение животным НИФ Рексода® также вызвало повышение АППК в микрососудах кожи, отражающее АнП на 32,0% ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1. Средние значения показателей компонентов МГЦ в коже крыс для контрольных и подопытных групп при исследовании НИФ Рексода® в различные сроки наблюдения

Table 1. Average rat skin blood MC values in control and Rexod® trials at different time intervals

Сроки наблюдения, мин	Группы животных	Показатели компонентов МГЦ, усл. ед.				
		АэП	АнП	АмП	АдП	АпП
15	Контрольная, $n = 8$	4,89±0,61	5,00±0,50	5,82±0,90	5,83±0,85	7,56±0,90
	Подопытная (Рексод®), $n = 10$	7,00±0,76 $p < 0,05$	7,17±0,72 $p < 0,05$	9,36±1,27 $p < 0,05$	9,23±1,30 $p < 0,05$	9,98±0,70 $p < 0,05$
30	Контрольная, $n = 8$	6,48±1,44	8,18±1,70	8,20 ±2,65	8,07±2,26	7,37±1,91
	Подопытная (Рексод®), $n = 10$	6,08±1,17	7,89±0,81	10,05±1,85	10,53±2,42	10,56±2,34
45	Контрольная, $n = 8$	5,05±0,91	5,83±0,58	5,9±0,86	6,05±0,63	7,95±0,97
	Подопытная (Рексод®), $n = 10$	4,94±0,80	5,51±0,81	6,79±0,93	7,33±1,39	8,98±1,55

Примечание: $p < 0,05$ — уровень статистической значимости различий показателей в подопытной группе по отношению к таковым в контрольной (критерий Манна—Уитни).

Note: $p < 0.05$ — Mann—Whitney significance values of trial vs. control comparisons.

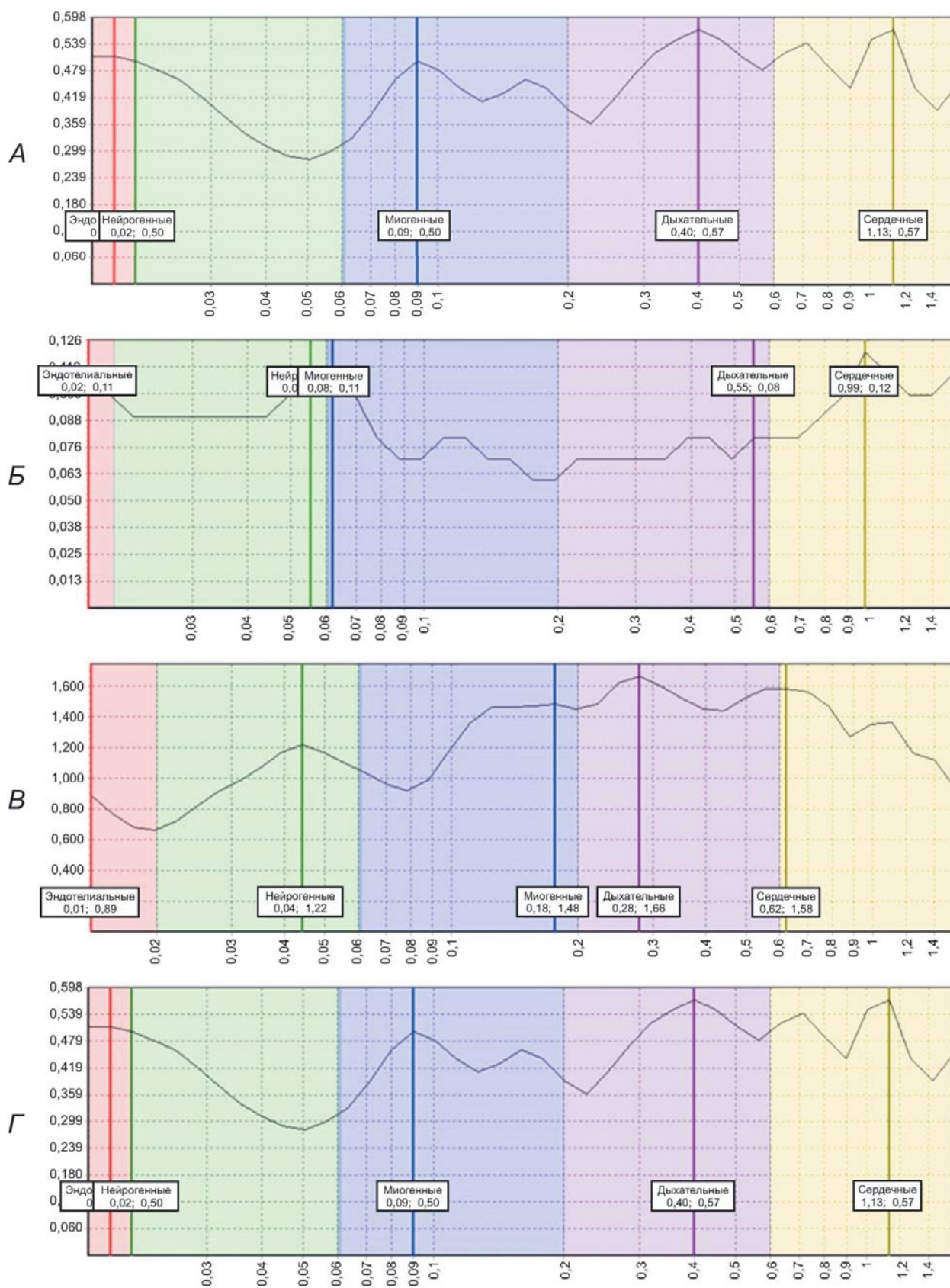


Рис. Вейвлет-анализ ЛДФ-грамм у крыс в контрольной группе (А) и через 15 (Б), 30 (В) и 45 мин (Г) после введения НИФ Рексод®.

Fig. Wavelet transformation of rat LDF-metry in control (A) and in 15 (Б), 30 (В), 45 (Г) min after administration of new Rexod® injection form.

Данный параметр регуляции сосудистого компонента характеризует состояние перфузионного давления в периферических микрососудах и зависит от эффективности сердечного выброса, разницы между систолическим и диастолическим давлением и состояния посткапиллярного гидродинамического сопротивления венул и мелких вен. Следовательно, повышение данного показателя указывает на то, что НИФ Рексода® стимулирует МГЦ в коже (за счёт притока артериальной крови).

Выявленные изменения показателей МГЦ в коже крыс, спустя 15 мин после инъектирования НИФ Рексода®, нашли своё отражение и в повышении интегральных показателей базального микрокровотока. Так, показатель ПМ увеличился на 33,4%, СКО — на 14,0% и Кв — на 27,6% по отношению к аналогичным показателям в контрольной группе животных. При этом следует отметить, что только первый (ПМ) и последний (Кв) показатели оказались статистически значимыми ($p < 0,05$) (табл. 2).

Исходя из того, что ПМ отражает усреднённую величину перфузии в основных сосудистых компонентах МГЦ, СКО — усреднённую модуляцию кровотока во всех исследуемых частотных диапазонах, а Кв указывает на процентный вклад вазомоторного компонента в общую модуляцию тканевого кровотока, можно сделать заключение, что при в/бр введении животным НИФ Рексода® через 15 мин увеличивается кровоток в микроциркуляторном русле кожи.

Спустя 30 и 45 мин после в/бр инъектирования крысам НИФ Рексода® все исследованные показатели МГЦ приближались к значениям в контрольных группах животных (табл. 1, 2).

Таким образом, в/бр введение крысам НИФ Рексода® в дозе 8000 ед/кг (0,02 мг/кг), объёмом 0,2 мл (через 15 мин) приводит к статистически

значимому повышению показателей, отражающих функциональную активность компонентов микрогемодиализационной сети и, как следствие, улучшению кожной МГЦ. Данный эффект проявляется в увеличении эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации, усилении метаболической активности эндотелия сосудов, снижении адренергической регуляции вазомоторных реакций, уменьшении периферического сосудистого сопротивления, повышении притока крови в трансапикальное (нутритивное) русло и улучшении посткапиллярного оттока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённые исследования показали, что в экспериментах на крысах с использованием метода ЛДФ-метрии в/бр введение НИФ Рексода® улучшает процессы тканевой МГЦ: активируются неосцилляторные показатели базального кровотока и возрастает эффективность влияния гуморально-метаболических факторов на микрососудистое русло. Полученные данные расширяют представления о фармакодинамических свойствах Рексода.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведённое исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, Россия), протокол № 18/17 от 26 октября 2017 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study was approved by the local independent committee for ethics of Rostov State Medical University (Nakhichevanskiy per., 29, Rostov-on-Don, Russia), Protocol No. 18/17 of 26 October, 2017.

Таблица 2. Средние значения неосцилляторных показателей базального кровотока в коже крыс для контрольных и подопытных групп при исследовании НИФ Рексода® в различные сроки наблюдения

Table 2. Average non-oscillatory values of rat skin basal blood flow in control and Rexod® trials at different time intervals

Сроки наблюдения, мин	Группы животных	Неосцилляторные показатели базального кровотока		
		ПМ, пф. ед.	СКО, пф. ед.	Кв, %
15	Контрольная, $n = 8$	5,95±0,65	2,57±0,42	25,82±2,15
	Подопытная (Рексода®), $n = 10$	7,94±0,51 $p < 0,05$	2,94±0,29	32,96±2,25 $p < 0,05$
30	Контрольная, $n=8$	8,67±1,02	3,09±0,60	35,60±5,78
	Подопытная (Рексода®), $n = 10$	6,87±0,30	3,39±0,35	41,18±4,47
45	Контрольная, $n=8$	6,15±1,06	2,65±0,63	29,98±4,73
	Подопытная (Рексода®), $n = 10$	5,22±0,59	2,24±0,42	34,69±4,70

Примечание: $p < 0,05$ — уровень статистической значимости различий показателей в подопытной группе по отношению к таковым в контрольной (критерий Манна—Уитни).

Note: $p < 0.05$ — Mann—Whitney significance values of trial vs. control comparisons.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this research.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шахмарданова С.А., Гулевская О.Н., Селецкая В.В., Зеленская А.В., Хананашвили Я.А., Нефедов Д.А., Галенко-Ярошевский П.А. Антиоксиданты: классификация, фармакотерапевтические свойства, использование в практической медицине. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2016; 3: 4–15.
2. Srivastava S., Singh D., Singh M.R. Folate-Conjugated Superoxide Dismutase Adsorbed Over Antioxidant Mimicking Nanomatrix Frameworks for Treatment of Rheumatoid Arthritis. *J. Pharm. Sci.* 2018; 107(6): 1530–1539. DOI: 10.1016/j.xphs.2018.01.026
3. Wang Y., Branicky R., Noë A., Hekimi S. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *J. Cell. Biol.* 2018 Jun 4; 217(6): 1915–1928. doi: 10.1083/jcb.201708007
4. Ikelle L., Naash M.I., Al-Ubaidi M.R. Oxidative Stress, Diabetic Retinopathy, and Superoxide Dismutase 3. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1185: 335–339. DOI: 10.1007/978-3-030-27378-1_55
5. Li J., Lei J., He L., Fan X., Yi F., Zhang W. Evaluation and Monitoring of Superoxide Dismutase (SOD) Activity and its Clinical Significance in Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med. Sci. Monit.* 2019; 25: 2032–2042. DOI: 10.12659/MSM.913375
6. Zhao J.S., Jin H.X., Gao J.L., Pu C., Zhang P., Huang J.J., Cheng L., Feng G. Serum Extracellular Superoxide Dismutase Is Associated with Diabetic Retinopathy Stage in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Dis. Markers*. 2018; 2018: 8721379. DOI: 10.1155/2018/8721379
7. Romuk E., Jacheć W., Kozielska-Nowalany E., Birkner E., Zemła-Woszek A., Wojciechowska C. Superoxide dismutase activity as a predictor of adverse outcomes in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Cell Stress Chaperones*. 2019; 24(3): 661–673. DOI: 10.1007/s12192-019-00991-3
8. Сароян К.В., Сытник И.Н., Солдатов В.О., Першина М.А., Жернакова Н.И., Поветкин С.В., Сернов Л.Н. Эндотелиальная дисфункция при воздействии ионизирующего излучения: патогенетические основы и возможности фармакологической коррекции. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(4): 124–131. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-4-124-131
9. Biosa A., Sanchez-Martinez A., Filograna R., Terriente-Felix A., Alam S.M., Beltrami M., Bubacco L., Bisaglia M., Whitworth A.J. Superoxide dismutating molecules rescue the toxic effects of PINK1 and parkin loss. *Hum. Mol. Genet.* 2018; 27(9): 1618–1629. DOI: 10.1093/hmg/ddy069
10. Jiang W., Bian Y., Wang Z., Chang T.M. Hepatoprotective effects of Poly-[hemoglobin-superoxide dismutase-catalase-carbonic anhydrase] on alcohol-damaged primary rat hepatocyte culture in vitro. *Artif. Cells. Nanomed. Biotechnol.* 2017; 45(1): 46–50. DOI: 10.1080/21691401.2016.1191229
11. Nguyen C.T., Sah S.K., Zouboulis C.C., Kim T.Y. Author Correction: Inhibitory effects of superoxide dismutase 3 on Propionibacterium acnes-induced skin inflammation. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 13150. DOI: 10.1038/s41598-018-31453-y
12. Shi Y., Hu X., Zhang X., Cheng J., Duan X., Fu X., Zhang J., Ao Y. Superoxide dismutase 3 facilitates the chondrogenesis of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019; 509(4): 983–987. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.01.042
13. Yoon Y., Kim T.J., Lee J.M., Kim D.Y. SOD2 is upregulated in periodontitis to reduce further inflammation progression. *Oral. Dis.* 2018; 24(8): 1572–1580. DOI: 10.1111/odi.12933
14. Леонтьев В.К., Целуйко К.В., Задорожний А.В., Попков В.Л., Галенко-Ярошевский П.А. Влияние сочетания наносеребра и новой инъекционной формы рексода на состояние тканей пародонта при экспериментальном пародонтите у крыс. *Стоматология для всех*. 2020; 2(91): 12–16. DOI: 10.35556/idr-2020-2(91):12–16
15. Шафранова С.К., Гайворонская Т.В., Казарян А.С., Парамонова О.А. Динамика морфологических характеристик раневого процесса у пациентов с одонтогенными флегмонами при антиоксидантной терапии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(5): 111–115. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-5-111-115
16. Seletskaya V.V., Galenko-Yaroshevsky P.A. Dermatoprotective activity of a combination of enoxifol with rexod in a reduced form the blood circulation in the skin in diabetes mellitus and hypercholinesterinemia. *Research Results in Pharmacology*. 2017; 3(1): 32–48. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-32-48
17. Шахмарданова С.А., Гулевская О.Н., Хананашвили Я.А., Зеленская А.В., Нефедов Д.А., Галенко-Ярошевский П.А. Препараты янтарной кислоты и фумаровой кислот как средства профилактики и терапии различных заболеваний. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2016; 3: 16–30.
18. Чуян Е.Н., Раваева М.Ю., Нефедов Д.А., Зеленская А.В., Галенко-Ярошевский П.А. Влияние димефосфона на микрогемодинамику в коже. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; (5): 90–95. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-90-95

19. Galenko-Yaroshevsky P.A., Nefedov D.A., Zelenskaya A.V., Pavlyuchenko I.I., Chuyan E.N., Ravavaeva M.Y., Tkharakhova N.K. Effects of Dimephosphone on skin survival in conditions of reduced blood circulation. *Research Results in Pharmacology*. 2018; 4(4): 41–52. DOI: 10.3897/rrpharmacology.4.31880
20. Galenko-Yaroshevsky P.A., Popkov V.L., Bedrosova K.A., Faustov L.A., Sukoyan G.V., Zadorozhny A.V., Gulevskaya O.N., Uvarov A.V., Dobrodomova V.S. Benzofurocaine: effects on experimental periodontitis, anti-diabetic activity and molecular mechanisms of action. *Research Results in Pharmacology*. 2019; 5(1): 15–30. DOI: 10.3897/rrpharmacology.5.33100

REFERENCES

1. Shakhmardanov S.A., Gulevskaya O.N., Seletskaya V.V., Zelenskaya A.V., Khananashvili Ya.A., Nefedov D.A., Galenko-Yaroshevsky P.A. Antioxidants: classification, pharmacological properties the use in the practice of medicine. *Zhurnal Fundamentalnoi Meditsiny i Biologii*. 2016; 3: 4–15. (In Russ., English abstract).
2. Srivastava S., Singh D., Singh M.R. Folate-Conjugated Superoxide Dismutase Adsorbed Over Antioxidant Mimicking Nanomatrix Frameworks for Treatment of Rheumatoid Arthritis. *J. Pharm. Sci.* 2018; 107(6): 1530–1539. DOI: 10.1016/j.xphs.2018.01.026
3. Wang Y., Branicky R., Noë A., Hekimi S. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *J. Cell. Biol.* 2018 Jun 4;217(6):1915–1928. doi: 10.1083/jcb.201708007
4. Ikelle L., Naash M.I., Al-Ubaidi M.R. Oxidative Stress, Diabetic Retinopathy, and Superoxide Dismutase 3. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1185: 335–339. DOI: 10.1007/978-3-030-27378-1_55
5. Li J., Lei J., He L., Fan X., Yi F., Zhang W. Evaluation and Monitoring of Superoxide Dismutase (SOD) Activity and its Clinical Significance in Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med. Sci. Monit.* 2019; 25: 2032–2042. DOI: 10.12659/MSM.913375
6. Zhao J.S., Jin H.X., Gao J.L., Pu C., Zhang P., Huang J.J., Cheng L., Feng G. Serum Extracellular Superoxide Dismutase Is Associated with Diabetic Retinopathy Stage in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Dis. Markers*. 2018; 2018: 8721379. DOI: 10.1155/2018/8721379
7. Romuk E., Jacheć W., Kozielska-Nowalany E., Birkner E., Zemła-Woszek A., Wojciechowska C. Superoxide dismutase activity as a predictor of adverse outcomes in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Cell Stress Chaperones*. 2019; 24(3): 661–673. DOI: 10.1007/s12192-019-00991-3
8. Saroyan K.V., Sytnik I.N., Soldatov V.O., Pershina M.A., Zhernakova N.I., Povetkin S.V., Sernov L.N. Endothelial dysfunction under influence of ionizing radiation: pathogenetic basis and opportunities of pharmacological correction. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018; 25(4): 124–131. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-4-124-131
9. Biossa A., Sanchez-Martinez A., Filograna R., Terriente-Felix A., Alam S.M., Beltramini M., Bubacco L., Bisaglia M., Whitworth A.J. Superoxide dismutating molecules rescue the toxic effects of PINK1 and parkin loss. *Hum. Mol. Genet.* 2018; 27(9): 1618–1629. DOI: 10.1093/hmg/ddy069
10. Jiang W., Bian Y., Wang Z., Chang T.M. Hepatoprotective effects of Poly-[hemoglobin-superoxide dismutase-catalase-carbonic anhydrase] on alcohol-damaged primary rat hepatocyte culture in vitro. *Artif. Cells. Nanomed. Biotechnol.* 2017; 45(1): 46–50. DOI: 10.1080/21691401.2016.1191229
11. Nguyen C.T., Sah S.K., Zouboulis C.C., Kim T.Y. Author Correction: Inhibitory effects of superoxide dismutase 3 on *Propionibacterium acnes*-induced skin inflammation. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 13150. DOI: 10.1038/s41598-018-31453-y
12. Shi Y., Hu X., Zhang X., Cheng J., Duan X., Fu X., Zhang J., Ao Y. Superoxide dismutase 3 facilitates the chondrogenesis of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019; 509(4): 983–987. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.01.042
13. Yoon Y., Kim T.J., Lee J.M., Kim D.Y. SOD2 is upregulated in periodontitis to reduce further inflammation progression. *Oral. Dis.* 2018; 24(8): 1572–1580. DOI: 10.1111/odi.12933
14. Leontyev V.K., Tseluyko K.V., Zadorozhny A.V., Popkov V.L., Galenko-Yaroshevsky P.A. The effect of combining nanosilver and new injection form of rexod on the periodontal tissues state on experimental periodontitis in rats. *International Dental Review*. 2020; 2(91): 12–16. (In Russ., English abstract). DOI: 10.35556/idr-2020-2(91):12–16
15. Shafranov S.K., Gaivoronskaya T.V., Kazaryan A.S., Paramonova O.A. Dynamics of morphological characteristics of the wound process in patients with odontogenic flegmons in antioxidant therapy. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018; 25(5): 111–115. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-5-111-115
16. Seletskaya V.V., Galenko-Yaroshevsky P.A. Dermatoprotective activity of a combination of enoxifol with rexod in a reduced form the blood circulation in the skin in diabetes mellitus and hypercholinesterinemia. *Research Results in Pharmacology*. 2017; 3(1): 32–48. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-32-48
17. Shakhmardanov S.A., Gulevskaya O.N., Seletskaya V.V., Zelenskaya A.V., Khananashvili Ya.A., Nefedov D.A., Galenko-Yaroshevsky P.A. Antioxidants: classification, pharmacological properties the use in

- the practice of medicine. *Fundamental'noi Meditsiny i Biologii*. 2016; 3: 16–30. (In Russ., English abstract).
18. Chuyan E.N., Ravayeva M.Y., Nefedov D.A., Zelenskaya A.V., Galenko-Yaroshevsky P.A. Dimephosphon effects on skin microhaemodynamics. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. (In Russ., English abstract). 2017; (5): 90–95. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-90-95
 19. Galenko-Yaroshevsky P.A., Nefedov D.A., Zelenskaya A.V., Pavlyuchenko I.I., Chuyan E.N., Ravayeva M.Y., Tkharkakhova N.K. Effects of Dimephosphon on skin survival in conditions of reduced blood circulation. *Research Results in Pharmacology*. 2018; 4(4): 41–52. DOI: 10.3897/rrpharmacology.4.31880
 20. Galenko-Yaroshevsky P.A., Popkov V.L., Bedrosova K.A., Faustov L.A., Sukoyan G.V., Zadorozhny A.V., Gulevskaya O.N., Uvarov A.V., Dobrodomova V.S. Benzofurocaine: effects on experimental periodontitis, anti-diabetic activity and molecular mechanisms of action. *Research Results in Pharmacology*. 2019; 5(1): 15–30. DOI: 10.3897/rrpharmacology.5.33100

ВКЛАД АВТОРОВ

Целуйко К.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление пациентов, лабораторных образцов для анализа.

Задорожний А.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение анализа и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление НИФ Рексода®.

Чуян Е.Н.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка, создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

Раваева М.Ю.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение анализа и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление, реагентов, измерительных приборов.

Попков В.Л.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, консультация, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне, коррекция и подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка, создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных и других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Галенко-Ярошевский П.А. (мл.)

Разработка концепции — формирование идеи, формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Гулевская О.Н.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне, коррекция и создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант.

Визуализация — коррекция визуализации данных.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Tseluyko K.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — provision of patients, laboratory samples for analyses.

Zadorozhny A.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting analyses, data interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — provision of Rexod® preparations.

Chuyan E.N.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout; preparation and presentation of final work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparation and presentation of the published work with data visualisation and display.

Ravayeva M.Yu.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting analyses, data interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — provision of reagents and measuring equipment.

Popkov V.L.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — counselling, collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout; revision, preparation and presentation of final work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparation and presentation of the published work with data visualisation and display.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Galenko-Yaroshevsky P.A. (jun.)

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparing data for visualisation.

Gulevskaya O.N.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout; revision and preparation of final work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — visualised data correction.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Целуйко Кристина Владимировна — аспирант кафедры стоматологии детского возраста федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6856-1777>

Задорожний Андрей Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент; заведующий кафедрой стоматологии детского возраста Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9552-8542>

Чуян Елена Николаевна — доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии человека и животных и биофизики факультета биологии и химии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский Федеральный университет им. В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0003-0672-3771>

Раваева Марина Юрьевна — кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека и животных и биофизики, факультета биологии и химии, Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский Федеральный университет им. В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0002-1955-9758>

Попков Виктор Леонидович* — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры ортопедической стоматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7362-0073>

Контактная информация: e-mail: vict.popkoff2015@yandex.ru, тел.: +7(988) 245-68-17;

ул. им. Кирова, д. 75, г. Краснодар, 350000, Россия.

Kristina V. Tseluyko — Postgraduate Student, Chair of Paediatric Dentistry, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-6856-1777>

Andrey V. Zadorozhny — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Chair of Paediatric Dentistry, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9552-8542>

Elena N. Chuyan — Dr. Sci. (Biol.), Prof., Head of the Chair of Human and Animal Physiology and Biophysics, Faculty of Biology and Chemistry, Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0003-0672-3771>

Marina Yu. Ravayeva — Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Chair of Human and Animal Physiology and Biophysics, Faculty of Biology and Chemistry, Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0002-1955-9758>

Viktor L. Popkov* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Orthopaedic Dentistry, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7362-0073>

Contact information: e-mail: vict.popkoff2015@yandex.ru, tel.: +7(988) 245-68-17;

Kirova str., 75, Krasnodar, 350000, Russia.

Галенко-Ярошевский Павел Александрович (мл.) — врач-онколог государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 17 г. Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-6279-024>

Гулевская Ольга Николаевна — старший преподаватель кафедры фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7205-2473>

Pavel A. Galenko-Yaroshevsky (jun.) — Oncologist, City Outpatient Hospital No. 17.

<https://orcid.org/0000-0002-6279-024>

Olga N. Gulevskaya — Senior Lecturer, Chair of Pharmacology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7205-2473>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ ОПЛОДОТВОРЕНИЕ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ РАЗЛИЧНЫМИ МЕТОДАМИ (ОБЗОР)

З. У. Арчегова*, Н. К. Касум-заде, Р. И. Шалина

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. В настоящее время миома матки — чрезвычайно распространенное гинекологическое заболевание. Миома матки, по различным данным, встречается у 30–35% женщин репродуктивного периода и в 2 раза чаще — в более позднем возрасте. Частота выявления миомы матки при бесплодии составляет 25–27%. По данным Американского общества репродуктивной медицины, миома матки — основной фактор бесплодия в 2–3% наблюдений.

Цель обзора — оценить возможности восстановления фертильности после лечения миомы, определить комплексный подход для повышения эффективности экстракорпорального оплодотворения у пациенток после различных органосохраняющих методов лечения миомы матки.

Методы. Поиск публикаций осуществлялся по базам PubMed, E-library, Web of science, Cyberleninka. Глубина поиска 7 лет. Системный поиск осуществлялся по следующим ключевым словам: миома матки, экстракорпоральное оплодотворение, миомэктомия, эмболизация маточных артерий, миомэктомия и беременность, эмболизация маточных артерий и беременность, миома матки и экстракорпоральное оплодотворение.

Результаты. Проанализировано 105 источников литературы, из них в обзор вошло 32. По данным многих авторов, к возможным патогенетическим механизмам, снижающим эффективность экстракорпорального оплодотворения при миоме матки, могут относиться: нарушения кровообращения и рецепторного аппарата; нарушение притока крови к матке, явления венозного застоя, сосудистые изменения; наличие местного воспалительного процесса; нарушение морфологии эндометрия, деформация полости матки с подслизистой миомой и крупными интерстициальными участками, непрерывность между эндометрием и миометрием, утолщение субэндометриального слоя; нарушение баланса между эстрогенами и прогестероном локально в узле локализации. Клинические данные о влиянии миомы матки на программы вспомогательных репродуктивных технологий многочисленны, но неоднозначны. Относительно субмукозных и интрамуральных миоматозных узлов, деформирующих полость матки, сформировалось единое мнение, что они требуют удаления, достоверно снижая частоту наступления беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Заключение. Проблема миомы матки является одним из острых и до конца не решенных вопросов в гинекологии и репродуктологии. Ситуация усугубляется отсутствием единой тактики ведения пациенток и планирования репродуктивной функции. Различные аспекты диагностики маточного кровотока, лечения миомы матки, прегравидарной подготовки, дальнейшего ведения протоколов экстракорпорального оплодотворения и беременности у пациенток с данной патологией нуждаются в дополнительном более детальном изучении.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение и миома матки, миома матки и беременность, вспомогательные репродуктивные технологии и миома матки, миома матки и вынашивание беременности, лечение миомы матки, миомэктомия, эмболизация маточных артерий

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Арчегова З.У., Касум-заде Н.К., Шалина Р.И. Экстракорпоральное оплодотворение у пациенток после лечения миомы матки различными методами (обзор). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(5): 114–127. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-114-127>

Поступила 13.05.2020

Принята после доработки 31.07.2020

Опубликована 27.10.2020

IN VITRO FERTILISATION IN PATIENTS WITH VARIANT TREATMENT FOR UTERINE FIBROIDS (A REVIEW)

Zalina U. Archegova*, Nigyar K. Kasum-zade, Raisa I. Shalina

*Pirogov Russian National Research Medical University,
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russia*

ABSTRACT

Background. Uterine fibroids is a highly prevalent gynaecological disease affecting 30–35% of reproductive age women and twice as many beyond this age, according to various sources. Uterine fibroids are diagnosed in 25–27% of infertile women. According to the American Society of Reproductive Medicine, this disease causes infertility in 2–3% of the cases.

Objectives. A prognostic assessment of recovering fertility after treatment for uterine fibroids, outlining a comprehensive strategy for successful in vitro fertilisation after variant organ-preserving treatment for uterine fibroids.

Methods. Publication records were mined in the PubMed, Elibrary, Web of science and Cyberleninka databases under the search depth of 7 years. The query terms were: uterine fibroids, in vitro fertilisation, myomectomy, uterine artery embolisation, myomectomy and pregnancy, uterine artery embolisation and pregnancy, uterine fibroids and in vitro fertilisation.

Results. We analysed 105 records and selected 32 for review. Many sources suggest that the putative pathogenetic mechanisms of a reduced in vitro fertilisation success in uterine fibroids comprise: abnormal circulation and receptor apparatus; abnormal uterine blood flow, venous stasis, vascular changes; local inflammation; abnormal endometrial morphology, distortions of the uterine cavity with submucosal and large interstitial fibroids, continuity between endometrium and myometrium, subendometrial thickening; local nodal oestrogen/progesterone imbalance. Clinical data on the impact of uterine fibroids in assisted reproductive technology trials are multitude but ambiguous. Submucosal and intramural fibroids distorting the uterine cavity are commonly considered for resection due to their significant negative impact on the pregnancy success rate with assisted reproductive strategies.

Conclusion. Uterine fibroids pose an acute persistent challenge in gynaecology and reproductive medicine aggravated by the lack of a unified strategy for patient management and reproductive life planning. Various aspects of the uterine blood flow diagnosis, treatment for uterine fibroids, pregravid preparation, long-term management of in vitro fertilisation protocols and pregnancy in this pathology require further detailed studies.

Keywords: in vitro fertilisation and uterine fibroids, uterine fibroids and pregnancy, assisted reproductive technologies and uterine fibroids, uterine fibroids and carrying of pregnancy, uterine fibroid treatment, myomectomy, uterine artery embolisation

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Archegova Z.U., Kasum-zade N.K. Shalina R.I. In vitro fertilisation in patients with variant treatment for uterine fibroids (A Review). *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(5): 114–127. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-114-127>

Submitted 13.05.2020

Revised 31.07.2020

Published 27.10.2020

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время миома матки — одно из распространенных гинекологических заболеваний. Миома матки, по различным данным, встречается у 30–35% женщин репродуктивного периода и в 2 раза чаще — в более позднем возрасте. Частота выявления миомы матки при бесплодии составляет 25–27% [1]. По данным Американского общества репродуктивной медицины (ASRM), миома матки — основной фактор бесплодия в 2–3% наблюдений.

Несмотря на актуальность проблемы и большое количество проводимых исследований, вопрос о влиянии миомы матки на эффективность программ ВРТ остается до конца не изученным.

Цель обзора — оценить возможности восстановления фертильности после лечения миомы, определить комплексный подход для повышения эффективности экстракорпорального оплодотворения у пациенток после различных органосохраняющих методов лечения миомы матки.

МЕТОДЫ

Проведен обзор литературных данных как печатных публикаций, так и в электронных базах, таких как PubMed, E-library, Web of science, Cyberleninka. Глубина поиска 7 лет (2013–2020 гг.). Рассматривались публикации как отечественные, так и зарубежные.

Сравнивали методы лечения миомы матки; показатели восстановления фертильности после ее лечения; частоту осложнений, наступлений спонтанной беременности, необходимости проведения вспомогательных репродуктивных технологий; количество проведенных протоколов экстракорпорального оплодотворения их эффективность; сравнивали показатель «Take home baby».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализировано 105 исследований, из них в обзор вошло 32. По данным А.Е. Мартыновой и соавт. (2013), G. Christopoulos et al. (2017), к возможным патогенетическим механизмам, снижающим эффективность экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) при миоме матки,

могут относиться: нарушения кровообращения и рецепторного аппарата, которые могут препятствовать имплантации эмбриона и формированию плаценты; изменения в маточных сосудах, нарушение кровоснабжения матки, явления венозного застоя; местный воспалительный процесс; деформация полости матки при подслизистой миоме или крупными интерстициальными узлами, утолщение субэндометриального слоя; нарушение миграции гамет и эмбрионов; нарушение баланса между эстрогенами и прогестероном локально в месте локализации узла [2–4].

Во время индукции суперовуляции при ЭКО увеличивается продукция трансформирующего фактора роста β (ТФР- β), ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) и фибронектина. Перечисленные явления свидетельствуют об увеличении митотических процессов. Увеличение экспрессии миостатина с активином А способствует увеличению роста узлов миомы. В ткани узла могут быть выявлены нарушения экспрессии различных генов. Учитывая это, можно предполагать прямую зависимость между экспрессией генов миомы и эффективностью программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [4].

Если говорить о генном факторе, отдельного внимания заслуживают гены НОХА-10 и НОХА-11 и их белковые продукты. В эндометрии больных с подслизистой и интрамуральной миомой матки установлено снижение количества факторов транскрипции НОХА-10 и –11. Эти изменения носили глобальный характер и не ассоциированы с размерами узла [5]. Дефицит перечисленных факторов угнетает рецептивность эндометрия к имплантации [6].

В работе А.Е. Мартыновой и соавт. (2013) у пациенток с интрамуральной миомой (либо в сочетании с субсерозной миомой) диаметром до 4 см, которые не деформируют полость матки, изучали морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия. Сравнивали их с пациентками после лапароскопической миомэктомии без вскрытия полости матки и пациентками с трубно-перитонеальным фактором бесплодия без миомы. Исследование показало, что эндометрий

при успешной попытке ЭКО характеризуется более высокой экспрессией эндотелиального фактора роста-А и лейкемин-ингибирующего фактора в строме, более высоким уровнем клеток, содержащих зрелые пиноподии [2].

В развитии миомы матки большую роль играют изменения иммунной реактивности организма. Первый показатель достаточного функционирования иммунной системы — иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8). В норме он составляет $2,0 \pm 0,2$. У молодых пациенток с миомой снижается иммунорегуляторный индекс за счет фракции CD4⁺ Т-лимфоцитов, что указывает на дисбаланс Т-лимфоцитов: CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов. Отмечено снижение показателей CD3⁺ Т-лимфоцитов и их активированной фракции. При миоме схожая динамика составляющих иммунной системы свидетельствует об угнетении клеточного иммунитета. Это повышает риск развития аутоиммунных реакций, снижает управляемость пролиферации клеток. После миомэктомии у пациенток наблюдалась нормализация процентного содержания CD4⁺ Т-лимфоцитов.

Один из возможных механизмов развития опухоли — недостаточная активность фагоцитарной иммунной системы, вырабатывающей цитокины и пролиферирующей клеточные элементы для оценки фагоцитоза.

По морфологической классификации выделяются два вида ускоренного роста и развития миомы матки. 1 — «истинный» — в силу разрастания миогенных участков; 2 — «ложный» — из-за отека подлежащих тканей, изменения кровоснабжения узлов, дегенеративных изменений. К иммунологическим показателям «истинного» роста миомы матки относятся: снижение продукции Т-лимфоцитов с цитотоксической активностью; резкое повышение CD38⁺ Т-лимфоцитов. Увеличение количества CD38⁺ лимфоцитов на локальном и системных уровнях у пациенток с миомой — показатель «истинного» типа опухолевого роста.

Клинические данные влияния миомы матки на программы ВРТ многочисленны и неоднозначны. Подслизистые и интрамуральные узлы, деформирующие полость матки, требуют удаления, что значительно снижает частоту наступления беременности в программах ВРТ [1, 2, 7].

Изучая данные метаанализа J. Wang et al. (2018), выявили, что малые размеры интрамуральных и субсерозных узлов не оказывают негативного влияния на исходы ВРТ. Малые мио-

мы снижают частоту наступления беременности на 40%, кумулятивное прогрессирование беременности — на 45% и кумулятивное живорождение — на 49% [8]. Интрамуральные узлы, располагающиеся на расстоянии 5 мм от эндометрия, могут оказывать такое же негативное влияние на исходы программ ВРТ, как и субмукозные узлы [7].

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о том, что интрамуральная локализация миомы и/или в сочетании с субмукозной миомой негативно влияет на частоту наступления беременности в программах ВРТ, опубликованы как в отечественных, так и в зарубежных работах. Ряд авторов утверждали, что даже небольшие узлы миомы матки могут повлиять на исход ЭКО [4, 9]. Если диаметр узла более 3 см, то эндометрий также может быть вовлечен в патологический процесс. А.Е. Мартынова с соавт. отметили, что частота наступления беременности при интрамуральной миоме матки (в том числе в сочетании с субсерозной миомой) достигала 23,1 и 41,5% соответственно; частота имплантации — 11,9 и 23,9%; рождаемость — 15,4 и 35,8%.

Влияние миомы на наступление беременности определяется локализацией и размером, а также типом и количеством узлов [2].

Метод выбора для лечения миомы — открытый вопрос для дискуссий.

Методы оперативного лечения миомы матки и их дальнейшее влияние на репродуктивную функцию

Согласно клиническим рекомендациям по лечению миомы матки (2015)¹, показаниями к хирургическому лечению миомы матки являются: обильные менструации, приводящие к анемии; нарушение нормального функционирования внутренних органов, прилегающих к матке (прямая кишка, мочевого пузыря, мочеточники); хронические тазовые боли, значительно снижающие качество жизни; большие размеры опухоли (более 12 недель беременной матки); быстрый рост опухоли (увеличение более 4 недель беременности в течение 1 года); постменопаузальный рост опухоли; подслизистое расположение миоматозного узла; низкое (шеечное и перешеечное) расположение узлов миомы; нарушение репродуктивной функции; бесплодие при отсутствии других причин.

По приказу Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107 н «О порядке испол-

¹ Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., Белоцерковцева Л.А., Беженаль В.Ф., Геворкян М.А. и др.. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации (протокол лечения). *Проблемы репродукции*. 2015; 21 (6S); 300–349.

зования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»² перед процедурой ЭКО необходимо удаление любых субмукозных узлов. Также необходимо удалить субсерозные и интерстициальные узлы диаметром более 4 см.

В лечении миомы есть две задачи. Первая задача: сохранить или реабилитировать репродуктивную функцию. Вторая задача: сохранить матку — менструальный орган — для сохранения качества жизни.

В 2011 году Международная федерация акушерства и гинекологии (FIGO) сформулировала и опубликовала классификацию, описывающую девять типов миомы. По классификации 0–2 типы соответствуют подслизистой миоме: 0 — узел на ножке полностью в полости матки, 1 — <50% узла расположено интрамурально, 2 — ≥50% узла расположено интрамурально; 3–8 типы относятся к другим компонентам: 3–100% интрамуральных, но в контакте с эндометрием, 4 — интрамуральный узел, 5 — субсерозный ≥50% интрамуральный, 6 — субсерозный <50% интрамуральный, 7 — субсерозный на ножке, 8 — другие (например, шейный, паразитарный и др.); тип 9 описывает гибридную ЛМ, которая ассоциируется с эндометрием и серозной оболочкой, обозначая 2 цифры с дефисом: 1-я отражает связь с эндометрием, 2-я — периферию.

По мнению большинства авторов, ведущим методом лечения миомы является хирургический. Если пациентка хочет сохранить репродуктивную функцию или просто матку как орган, то миомэктомия является предпочтительным методом лечения [2, 9]. Подход к каждому пациенту должен быть индивидуальным.

В качестве оперативных методов лечения применяется гистерэктомия, а также абдоминальная (лапаротомная) и лапароскопическая миомэктомия, трансцервикальная, миолизис с помощью ультразвука, термическая абляция миоматозных узлов с помощью сфокусированного ультразвука.

В связи с развитием эндоваскулярных технологий во всем мире применяется эмболизация маточных артерий (ЭМА) — малоинвазивный метод лечения миомы [10, 11].

Еще в 2000-е годы 80–90% пациенток с миомой подвергались радикальным операциям, сопровождающимися хирургическими травмами, большими кровопотерями и потерей репро-

дуктивной функции. Лапаротомная миомэктомия включает в себя открытое абдоминальное вмешательство. Преимущество — возможность сохранения органа, если пациентка хочет сохранить репродуктивную функцию. Недостатки: восстановительный период более 6 недель, образование спаек в малом тазу, более плотных спаек по сравнению с лапароскопическим доступом, аллергические осложнения, некроз матки.

На современном этапе лапароскопические и роботизированные методы миомэктомии неуклонно завоевывают позиции лапаротомного доступа [12]. Преимущества лапароскопического подхода при удалении субсерозных или интрамуральных узлов: меньшая кровопотеря, отсутствие разреза брюшной полости, короткий период восстановления, низкая частота спаек. Недостатки метода: длительность операции, невозможность пальпировать все мелкие интрамурально расположенные узлы, что может predispose к персистенции и росту опухоли [12, 13].

S. Shue et al. (2018) в своем исследовании, в котором 144 пациентки подверглись миомэктомии с использованием роботизированного, лапароскопического и лапаротомного подходов, сформулировали, что количество удаленных миом влияет на фертильность пациенток (при удалении >6 узлов 45% пациенток лечились от бесплодия, а при ≤6 узлов — 17,6%) [14].

Подслизистые миомы лечатся гистероскопией или трансцервикальной миомэктомией. Возможность выполнения трансцервикальной миомэктомии зависит от формы узла, консистенции и размера интрамурального компонента. Гистерорезектоскопия рассматривается как альтернатива радикальному хирургическому лечению при наличии подслизистого узла диаметром не более 5 см, при отсутствии сочетанной патологии со стороны органов малого таза и заинтересованности пациентки в сохранении менструальной и репродуктивной функций. Однако А. И. Давыдов и соавт. (2016) пришли к выводу, что основными факторами, ограничивающими выполнение трансцервикальной миомэктомии, являются размер подслизистой опухоли и глубина ее залегания в миометрии. При наличии подслизистого узла 2-го типа со средним диаметром 50 мм резектоскопическую миомэктомию выполняют в несколько этапов [6].

При лечении миомы также используется вагинальный доступ, при котором миомэктомия выполняется через заднюю или переднюю

² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 августа 2012 г. № 107 н «о порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». М., 2012.

кольпотомии. Необходимым условием проведения вагинальной миомэктомии является размер матки менее 16 недель, адекватная подвижность матки и отсутствие спаек, выраженный стеноз влагалища, заболевания придатков матки. Вагинальная миомэктомия показана при миоматозном узле 0 или 1 типа, который уже родился; если миоматозные узлы частично или полностью расположены во влагалищной части шейки матки; субсерозные и межмышечные узлы расположены низко на передней и задней стенках матки.

Мнения авторов о влиянии миомэктомии на восстановление фертильности также расходятся: миомэктомия может решить проблему бесплодия только у пациенток, у которых миома была единственным фактором бесплодия, в частности при подслизистой локализации; в то же время удаление интрамуральных узлов не может повлиять на эффективность лечения бесплодия. Многие авторы сходятся во мнении, что выполнение миомэктомии улучшает исходы беременности, но частота абдоминальных родов увеличивается. Период ожидания между миомэктомией и программой ВРТ составляет от 3 до 6 месяцев, что также следует учитывать при планировании лечения бесплодия у пациенток со сниженным овариальным резервом. Для определения показаний к миомэктомии перед выполнением программ ВРТ важен индивидуальный подход с оценкой факторов риска и ожидаемых положительных результатов [15].

Некоторые авторы предлагают использовать эмболизацию маточных артерий как менее инвазивный метод лечения больных с миомой матки. Серьезным и необратимым осложнением эмболизации маточных артерий (ЭМА) является развитие острой ишемии яичников (в результате проникновения эмболов в маточно-яичниковые анастомозы) и снижение овариального резерва пациентки, что в конечном итоге приводит к бесплодию или потере беременности [2, 14–16].

ЭМА более эффективна для уменьшения размеров узлов. Миомэктомия и гистерэктомия улучшают качество жизни пациентов. При 2-летнем наблюдении частота повторных оперативных вмешательств у ЭМА была в несколько раз выше, чем после миомэктомии.

Ряд других авторов также поддерживали использование ЭМА только в качестве первого этапа хирургического лечения (с целью уменьшения размеров миоматозных узлов, а затем их дальнейшей резекции). Применение этого метода у молодых пациенток не оправдано из-за высокой частоты рецидивов лейомиомы, а также возможного развития ряда осложнений, нега-

тивно влияющих на репродуктивное здоровье пациентки, в том числе плохого ответа яичников и неадекватного ответа эндометрия на стимуляцию [17, 18]. Пациентки с лейомиомой, планирующие ЭМА в качестве альтернативного метода лечения, должны быть предупреждены о риске развития ранних и поздних осложнений. Ранние осложнения включают некроз миоматозных узлов (16,3%), перитонит (3,1%), тяжелый постэмболизационный синдром (8,2%), поздние рецидивирующие маточные кровотечения и преждевременную недостаточность яичников [8, 13, 18–23].

Однако есть и другие публикации, которые выражают противоположное мнение об ЭМА в репродуктивном возрасте и ее влиянии на овариальный резерв. Некоторые авторы пришли к выводу, что ЭМА не влияет на овариальный резерв, измеряемый сывороточными концентрациями антимюллера гормона (АМГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Т. ElShamy et al. (2020) в метаанализе, проведенном с января 2000 по июнь 2019 года, включавшем 3 когортных и 3 контрольных исследования ($n = 353$), не обнаружили значительного снижения уровня АМГ и ФСГ в крови при наблюдении за пациентками в течение 3–12 месяцев после ЭМА. Хотя 2 исследования, измеряющие количество антральных фолликулов, выявили значительное снижение их уровня в течение 3-месячного периода наблюдения [11].

R. Arthur et al. (2014) в своем исследовании также попытались определить влияние ЭМА на овариальный резерв по уровню АМГ. Исследование включало в себя 89 пациенток в возрасте 29–40 лет, которым была проведена эмболизация маточных артерий по поводу миомы матки. Контрольные уровни гормона измеряли до ЭМА, а первое постэмболизационное измерение проводили в разное время после процедуры (в среднем = 190 ± 229 дней). Они пришли к выводу, что такое хирургическое лечение миомы матки не влияет на овариальный резерв, пациентки репродуктивного возраста могут рассматривать ЭМА как метод лечения миомы матки, не опасаясь ее неблагоприятного влияния на их фертильность [12].

На сегодняшний день проблема оптимизации лечения миомы у пациенток репродуктивного возраста окончательно не решена. Приоритетными задачами остаются разработка индивидуального подхода к планированию хирургического или комбинированного лечения миомы с целью прогнозирования формирования качественного и полноценного рубца, отсутствия отрицательного влияния на состояние овариального резерва.

Алгоритм ведения пациенток с миомой матки в протоколе ЭКО

В XXI веке на первый план вышло становление личности и карьерного роста, выполнение репродуктивной функции отошло на второй план. Откладывание деторождения на старший репродуктивный возраст привело к тому, что большая часть пациенток (до 40%) программ ЭКО имеют миому матки различных размеров и локализации.

Многие исследования были сосредоточены на взаимосвязи между миомой и результатами ЭКО. Более изученным фактором является расположение миомы. Подслизистая миома или интрамуральная миома, деформирующая полость матки, ассоциируются с более низкими показателями беременности, родов и более высокой частотой самопроизвольных абортов после ЭКО или интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ).

На сегодняшний день нет тактики, регламентирующей проведение ЭКО у пациенток с миомой матки.

Одни исследователи считают, что независимо от количества, размера и расположения миоматозных узлов хирургическое лечение необходимо; другие — что удалять узлы необходимо только в тех случаях, когда узлы деформируют полость матки или при выраженном росте миомы [9–12].

Если есть рубец на матке после миомэктомии в цикле ВРТ, то необходимо знать размер, количество удаленных узлов, локализацию узлов, была ли произведена миомэктомия со вскрытием или без вскрытия полости матки, были ли наложены швы и была коагуляция ложа шва. Осложнениями рубца на матке после миомэктомии могут быть: разрыв матки, синехии полости матки, гипоплазия эндометрия. В связи с этим необходимо проводить в период реабилитации терапию, направленную на создание условий для лучшего заживления и формирования качественного рубца.

Мероприятия, направленные на повышение эффективности программ ЭКО у пациенток с миомой матки

Вопрос о влиянии миомы матки на эффективность программ ЭКО — открытый, и мнения авторов по этому поводу противоречивы. Большая часть исследователей пришла к выводу, что для повышения эффективности ЭКО необходима тщательная прегравидарная подготовка [8, 17, 21, 23].

Для планирования мероприятий, направленных на повышение эффективности ЭКО, необхо-

димо помнить о том, что наличие миомы либо оперативное лечение миомы влияет на кровоснабжение матки.

Маточный кровоток — важный фактор восприимчивости эндометрия, определяющий успешность имплантации эмбриона [19–21]. Данные исследователей по оценке кровотока в маточных и яичниковых артериях для прогнозирования исходов протоколов ЭКО различаются. M. Abdel Kader et al. (2016) провели исследование 100 пациенток с ЭКО/ИКСИ и пришли к выводу о крайне низкой прогностической ценности ультразвуковых параметров кровотока в прогнозировании исхода программ ЭКО [22]. Ряд исследователей провели проспективное исследование с участием 188 пациенток, перенесших перенос эмбрионов в рамках ЭКО. В ходе исследования была изучена роль доплерометрических параметров маточного кровотока, полученных при проведении 2D УЗИ, а именно: индекса резистентности, индекса пульсации, пульсационного индекса. Сформулирован вывод, что прогностическая ценность 2D доплерографии отсутствует, средние значения PI в раннюю фолликулярную фазу и в день введения триггера овуляции у пациенток с прогрессирующей беременностью и не прогрессирующей беременностью были сопоставимы: $2,09 \pm 1,15$ против $1,9 \pm 0,95$ и $1,86 \pm 1,12$ против $2,03 \pm 1,0$ ($p > 0,05$) [23].

Однако есть публикации, в которых авторы высоко оценили прогностическую ценность цветового доплера. При исследовании на 2D доплерографии отмечены статистически значимые различия между индексом резистентности и индексом пульсации маточных артерий у пациенток, достигших беременности путем ЭКО. Данные различия интерпретируются как большая восприимчивость эндометрия у беременных пациенток. Следует рекомендовать рутинное трансвагинальное ультразвуковое исследование для оценки маточного кровотока у пациенток, использующих вспомогательные репродуктивные технологии [23, 24]. J. Wang et al. (2018) в результате метаанализа сделали вывод, что увеличение кровотока в эндометрии, по данным 2D ультразвуковой доплерографии, в период средней лютеиновой фазы по сравнению с предовуляторной фазой является благоприятным прогностическим фактором. Наряду с 2D УЗИ/2D УЗ-доплерографией для исследования показателей маточного кровотока в настоящее время успешно применяется 3D УЗИ [8].

Вопрос о значении цветового доплера изучен в проспективном исследовании A. Kim et al. (2014), которое включало в себя 236 пациенток со стимуляцией суперовуляции яичников

по длинному протоколу с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и рекомбинантного ФСГ (рФСГ). Был проведен двухмерный и трехмерный энергетический доплер в день переноса эмбриона. В ходе исследования выявлены более высокие значения индекса васкуляризации эндометрия (VI), индекса кровотока (FI) и васкуляризационно-потокowego индекса (VFI) у пациенток, достигших беременности во время ЭКО ($p = 0,001$; $p = 0,000$; $p = 0,021$ соответственно). Эти результаты свидетельствуют о высокой прогностической ценности ультразвуковой оценки кровотока в эндометрии, полученной с помощью 3D УЗИ в день переноса эмбриона [25]. Аналогичный вывод сформулировали K. Kalmantis et al. (2012), сравнивающие в своем исследовании данные кровоснабжения субэндометриального слоя, полученные посредством 2D УЗИ и 3D УЗИ. Исследователи соотносили их с данными рецептивности эндометрия, полученными с помощью пайпель-биопсии. Сформулирован вывод, что 3D УЗИ обладает большей диагностической способностью, благодаря которой можно предположить степень выраженности рецептивности эндометрия из-за возможности получать более подробную информацию об исследуемых структурах [26].

Более высокий объем эндометрия и васкуляризационно-потоковой индекс (VFI) как в день введения триггера, так и в день переноса эмбриона в полость матки связан с наступлением беременности. Это имеет прогностическую ценность для эффективности ЭКО и переноса эмбрионов (ПЭ).

Связь между кровоснабжением эндометрия и субэндометриальной зоны оценивали в своем метаанализе, состоящим из 10 исследований, J. Wang et al. (2018). Используя 3D УЗИ с доплерометрией, определяли VI, FIVFI у 895 беременных и 882 небеременных пациенток при проведении цикла ЭКО и ПЭ. Исследователи пришли к выводу, что FI субэндометрия в день введения триггера и VI, FI и VFI эндометрия в день переноса эмбриона потенциально связаны с наступлением беременности во время ЭКО и ПЭ. VI, FI и VFI эндометрия могли бы помочь определить подходящее время для переноса эмбриона. Авторы отметили необходимость дополнительной оценки точности этих показателей в прогнозировании наступления беременности в крупномасштабных исследованиях [8].

V.V. Mishra et al. (2016) оценивали прогностическую роль эндометриального и субэндометриального кровотока путем проведения 3D энергетического доплера. Определялся объем эндометрия, субэндометриальной зоны, VI, FI VFI

и сравнивались показатели между беременными и не беременевшими. Из 221 пациентки 97 (43,89%) забеременели, а 124 (56,10%) не смогли забеременеть. Эндометрий, VI, FI и VFI были достоверно выше у беременных по сравнению с небеременными. Между этими двумя группами наблюдалась существенная разница в субэндометриальной зоне, VI и VFI, но FI был сходным. Исследователи сделали вывод, что определение кровотока в эндометрии и субэндометриальной зоне при помощи 3D УЗИ с энергетическим доплером может быть значимым для прогнозирования наступления беременности в циклах переноса эмбрионов [27].

Влияние состояния эндометрия на наступление беременности и ее дальнейшее течение неоспоримо. В связи с этим большое количество работ направлено на разработку программ, улучшающих качество и структуру эндометрия. В настоящее время интенсивно изучается влияние богатой тромбоцитами аутологичной плазмы (PRP — platelet-rich plasma therapy) на эндометрий и целесообразность ее применения в практике репродуктологов. По данным S. Zadehmodarres et al. (2016), активированные тромбоциты продуцируют сосудистый эндотелиальный фактор роста (SEF), трансформирующий фактор роста (TFR), эндотелиальный фактор роста (EFR); которые регулируют миграцию клеток, пролиферацию и дифференцировку, а также формирование внеклеточного матрикса; увеличивают толщину эндометрия и тем самым увеличивают частоту беременности [28].

PRP определяется как аутологичная плазма крови с концентрацией тромбоцитов более 1 000 000/мкл. После двухступенчатого центрифугирования получают концентрат, содержащий $(0,6-0,7) \times 10^{11}$ тромбоцитов.

В 2017 году Д.М. Обидняк и соавт. провели исследование, включающее 90 пациенток в возрасте от 24 до 39 лет с бесплодием и указанием на две и более неэффективные попытки имплантации в программах переноса эмбрионов. Подготовка эндометрия проводилась по стандартизованному протоколу заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на фоне мониторинга роста эндометрия. Достоверно более высокая частота наступления клинической беременности была отмечена в группе исследования — 53,3% против 26,6% в группе сравнения. Частота имплантации в группе исследования составила 40,5%, что также превосходило данный показатель в группе контроля — 20,9%. Авторы пришли к выводу, что целесообразно назначать внутриматочную перфузию аутологичной богатой тромбоцитами плазмы пациенткам с неудачным пе-

реносом эмбрионов в анамнезе для повышения эффективности программ переноса размороженных эмбрионов, но необходимы дальнейшие исследования для определения объема и кратности перфузии [29].

Пилотное исследование было проведено L. Nazari et al. (2017). В нем осуществлялась внутриматочная инфузия 0,5 мл плазмы, богатой тромбоцитами, содержащей тромбоциты в концентрации в 4–5 раз выше, чем в периферической крови, процедура выполнялась за 48 часов до переноса бластоцисты. Частота наступления беременности в опытной группе была в 3 раза выше по сравнению с контрольной. Беременности прогрессировали нормально [30, 31].

Более широкое исследование провели S.R. Tandulwadkar et al. (2017). В его ходе анализировали данные 68 пациенток в возрасте от 22 до 40 лет, включенных в циклы криопереноса с января по август 2016 года, с установленной субоптимальной толщиной эндометрия, определяемой при значении <7 мм при УЗИ, или неадекватной гемодинамикой эндометрия, диагностированной при доплеровском УЗИ по наличию менее 5 сосудистых сигналов в центральной зоне (зона 3 и 4 по классификации Аппельбаума). Всем пациенткам проводилась терапия эстрадиолом валератом с 1 дня менструального цикла по 6–8 мг/сут, при необходимости дозу увеличивали до 12 мг/сут. Повторные трансвагинальные УЗИ проводились с 7–8 дня гормональной терапии. Во всех случаях неадекватного роста эндометрия или неудовлетворительной гемодинамики на фоне адекватной дозы эстрадиола валерата в течение 15–16 дней пациенткам проводилась внутриматочное введение плазмы, обогащенной тромбоцитами, в объеме 0,5–0,8 мл через IUI катетер для внутриматочной инсеминации под УЗИ контролем. Из 68 пациенток, включенных в исследование, криоперенос был произведен 64. Четыре цикла были прерваны: 2 — из-за субоптимальных параметров эндометрия, 1 — из-за кровотечения за два дня до переноса, 1 — из-за заболевания вирусной респираторной инфекцией за день до переноса. В целом 49 пациенткам выполнено одно внутриматочное введение плазмы, обогащенной тромбоцитами, в то время как 19 пациенткам — два введения. Среднее значение толщины эндометрия до введения обогащенной тромбоцитами плазмы составило 5 мм, после — 7,22 мм. У 17 пациенток с разбросанным и удовлетворительным кровотоком в эндометрии при УЗ-доплерометрии до введения обогащенной тромбоцитами плазмы после введения выявлен максимальный уровень кро-

вотока; у 47 пациенток уровень кровотока улучшился с разбросанного до удовлетворительного после инстилляций плазмы. Только у четырех пациенток диагностирован разбросанный тип кровотока. Положительный уровень сывороточного β -хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) установлен у 39 пациенток (60,93%) после криопереноса, клиническая беременность по наличию плодного пузыря и «+» сердцебиения при трансвагинальном УЗИ на 6 неделе гестации диагностирована у 45,31%. Из 39 пациенток с биохимически установленной беременностью 13 пациенток в 1 триместре, 13 — вступили во второй триместр, все беременности протекают нормально. У одной пациентки диагностирована эктопическая беременность, у трех — анэмбриония, у двух пациенток произошел самопроизвольный аборт, у двух установлена биохимическая беременность [32].

Можно предположить, что PRP-терапия позволит решить ряд проблем с эндометрием в программе ЭКО. Но данный метод еще на этапе разработки и требует дальнейшего исследования.

Несмотря на то что проблеме повышения эффективности программ ЭКО у пациенток с миомой матки в настоящее время уделяется большое внимание, данный вопрос остается открытым и требует проведения дополнительных клинических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема миомы матки является одним из наиболее острых и нерешенных вопросов в гинекологии и репродуктологии. Ситуация усугубляется отсутствием единой стратегии ведения пациентов и репродуктивного планирования.

В связи с тем что планирование беременности в настоящее время откладывается на более поздний возраст, помимо наличия миомы матки, существуют дополнительные факторы, которые выходят на первый план (снижение овариального резерва, поздний репродуктивный возраст, трубно-перитонеальный фактор), в этой ситуации наличие миомы усугубляет ситуацию.

Исследователи пришли к единому мнению о субмукозной миоме и необходимости ее хирургического лечения из-за деформации полости матки. Лечение других видов миомы и локализации еще не нашло единой схемы лечения и вызывает много вопросов.

Важную роль в решении данного вопроса играют последствия хирургического лечения миомы (нарушение кровотока, снижение овариального резерва, образование несостоятельных рубцов,

появление спаек). Но единого мнения по этому вопросу до сих пор нет.

Большое внимание исследователей в последние годы было уделено методам прегравидарной подготовки, которые улучшают течение послеоперационного периода и формирование полноценного рубца, а также в целом повышают эффективность программ ВРТ у пациенток с бесплодием и миомой матки в анамнезе.

Подводя итог, следует отметить, что различные аспекты диагностики маточного кровотока, лечения миомы матки, прегравидарной подго-

товки, дальнейшего ведения ЭКО и протоколов беременности у пациенток с данной патологией нуждаются в дополнительном более детальном изучении, что обуславливает высокую актуальность изучения данного вопроса.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this research.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Коренная В.В., Кайибханова К.Н. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий при миоме матки (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2015; 21(2): 58–64. DOI: 10.17116/gero201521258-64
2. Мартынова А.Е., Смольникова В.Ю., Демур Т.А., Коган Е.А. Эффективность программы ЭКО у женщин с миомой матки с учетом маркеров рецептивности эндометрия — пиноподий, LIF, VEGF A, клаудина-5. *Акушерство и гинекология*. 2013; 8: 40–45. DOI: 10.17116/repro201521258-64
3. Christopoulos G., Vlismas A., Salim R., Islam R., Trew G., Lavery S. Fibroids that do not distort the uterine cavity and IVF success rates: an observational study using extensive matching criteria. *B.J.O.G.* 2017; 124(4): 615–621. DOI: 10.1111/1471-0528.14362
4. Lu N., Wang Y., Su Y.C., Sun Y.P., Guo Y.H. Effects of the distance between small intramural uterine fibroids and the endometrium on the pregnancy outcomes of in vitro fertilization—embryo transfer. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2015; 79(1): 62–68. DOI: 10.1159/000363236
5. Долинский А.К. Роль миомэктомии в преодолении бесплодия. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013; 62(1): 42–47. DOI: 10.17816/JOWD62142-47
6. Давыдов А.И., Чочаева Е.М., Шахламова М.Н. Подслизистая миома матки. Социальная значимость и пути решения проблемы. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2016; 15(4): 46–58. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-4-46-58
7. Yan L., Ding L., Li C., Wang Y., Tang R., Chen Z.J. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study. *Fertil. Steril.* 2014; 101(3): 716–721. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.023
8. Wang J., Xia F., Zhou Y., Wei X., Zhuang Y., Huang Y. Association between endometrial/subendometrial vasculature and embryo transfer outcome: a meta-analysis and subgroup analysis. *J. Ultrasound. Med.* 2018; 37(1): 149–163. DOI: 10.1002/jum.14319
9. Шаповалова А.И. Лейомиома матки и репродукция. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019; 68(1): 93–101. DOI: 10.17816/JOWD68193-101
10. McLucas B., Voorhees W.D. 3rd, Snyder S.A. Anti-Müllerian hormone levels before and after uterine artery embolization. *Minim. Invasive. Ther. Allied. Technol.* 2018; 27(3): 186–190. DOI: 10.1080/13645706.2017.1365728
11. El Shamy T., Amer S.A.K., Mohamed A.A., James C., Jayaprakasan K. The impact of uterine artery embolization on ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2020; 99(1): 16–23. DOI: 10.1111/aogs.13698
12. Arthur R., Kachura J., Liu G., Chan C., Shapiro H. Laparoscopic myomectomy versus uterine artery embolization: long-term impact on markers of ovarian reserve. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2014; 36(3): 240–247. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30632-0
13. Guo X.C., Segars J.H. The impact and management of fibroids for fertility: an evidence-based approach. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2012; 39(4): 521–33. DOI: 10.1016/j.ogc.2012.09.005
14. Shue S., Radeva M., Falcone T. Comparison of Long-Term Fertility Outcomes after Myomectomy: Relationship with Number of Myomas Removed. *J. Minim. Invasive. Gynecol.* 2018; 25(6): 1002–1008. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.01.016
15. Джемлиханова Л.Х., Ниаури Д.А., Абдулкадырова З.К. Миома матки и эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016; 65(6): 79–87. DOI: 10.17816/JOWD65679-87
16. Bernardi T.S., Radosa M.P., Weisheit A., Diebolder H., Schneider U., Schleussner E., Runnebaum I.B. Laparoscopic myomectomy: a 6-year follow-up single-center cohort analysis of fertility and obstetric outcome measures. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014; 290(1): 87–91. DOI: 10.1007/s00404-014-3155-2
17. Lisiecki M., Paszkowski M., Woźniak S. Fertility impairment associated with uterine fibroids — a review

- of literature. *Prz. Menopauzalny*. 2017; 16(4): 137–140. DOI: 10.5114/pm.2017.72759
18. Sagi-Dain L., Ojha K., Bider D., Levron J., Zinchenko V., Walster S., et al. Pregnancy outcomes in oocyte recipients with fibroids not impinging uterine cavity. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017; 295(2): 497–502. DOI: 10.1007/s00404-016-4273-9
 19. Смирнова А.А. Применение эстрогенов в программах ВРТ (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2015; 21(4): 48–59. DOI: 10.17116/repro201521448-59
 20. Altmäe S., Esteban F.J., Stavreus-Evers A., Simón C., Giudice L., Lessey B.A., et al. Guidelines for the design, analysis and interpretation of 'omics' data: focus on human endometrium. *Hum. Reprod. Update*. 2014; 20(1): 12–28. DOI: 10.1093/humupd/dmt048
 21. Kim A., Jung H., Choi W.J., Hong S.N., Kim H.Y. Detection of endometrial and subendometrial vasculature on the day of embryo transfer and prediction of pregnancy during fresh in vitro fertilization cycles. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 53(3): 360–365. DOI: 10.1016/j.tjog.2013.05.007
 22. Abdel Kader M., Abdelmeged A., Mahran A., Abu Samra M.F., Bahaa H. The usefulness of endometrial thickness, morphology and vasculature by 2D Doppler ultrasound in prediction of pregnancy in IVF/ICSI cycles. *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med.* 2016; 47(1): 341–346. Available from: DOI: 10.1016 / J. EJRM.2015.08.014
 23. Donnez J., Dolmans M.M. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum. Reprod. Update*. 2016; 22(6): 665–686. DOI: 10.1093/humupd/dmw023
 24. Makhija K., Shrivastava D., Tiwari M. Predictive value of uterine artery: peak systolic velocity on the day of trigger for clinical pregnancy rate in infertile women. *I.J.R.C.O.G.* 2019; 8(2): 677. DOI: 10.18203/2320-1770.ijrcog20190304
 25. Kim A., Jung H., Choi W.J., Hong S.N., Kim H.Y. Detection of endometrial and subendometrial vasculature on the day of embryo transfer and prediction of pregnancy during fresh in vitro fertilization cycles. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 53(3): 360–365. DOI: 10.1016/j.tjog.2013.05.007
 26. Kalmantis K., Loutradis D., Lymperopoulos E., Beretsos P., Bletsas R., Antsaklis A. Three Dimensional Power Doppler evaluation of human endometrium after administration of oxytocine receptor antagonist (OTRa) in an IVF program. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012; 285(1): 265–270. DOI: 10.1007/s00404-011-2019-2
 27. Mishra V.V., Agarwal R., Sharma U., Aggarwal R., Choudhary S., Bandwal P. Endometrial and Subendometrial Vascularity by Three-Dimensional (3D) Power Doppler and Its Correlation with Pregnancy Outcome in Frozen Embryo Transfer (FET) Cycles. *J. Obstet. Gynaecol. India*. 2016; 66(Suppl 1): 521–527. DOI: 10.1007/s13224-016-0871-5
 28. Zadehmodarres S., Salehpour S., Saharkhiz N., Nazari L. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. *J.B.R.A. Assist. Reprod.* 2017; 21(1): 54–56. DOI: 10.5935/1518-0557.20170013
 29. Обидняк Д.М., Гзгзян А.М., Ниаури Д.А., Чхаидзе И.З. Перспективы применения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы крови у пациенток с повторными неэффективными попытками имплантации. *Проблемы репродукции*. 2017; 23(5): 84–88. DOI: 10.17116/repro201723584-88
 30. Nazari L., Salehpour S., Hosseini M.S., Moghanjoughi P.H. The effects of autologous platelet-rich plasma in repeated implantation failure: a randomized controlled trial. *Hum. Fertil. (Camb)*. 2020; 23(3): 209–213. DOI: 10.1080/14647273.2019.1569268.
 31. Hsu C.C., Hsu L., Hsu I., Chiu Y.J., Dorjee S. Live birth in woman with premature ovarian insufficiency receiving ovarian administration of platelet-rich plasma (prp) in combination with gonadotropin: a case report. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020; 11: 50. DOI: 10.3389/fendo.2020.00050
 32. Tandulwadkar S.R., Naralkar M.V., Surana A.D., Selvakarthick M., Kharat A.H. Autologous Intrauterine Platelet-Rich Plasma Instillation for Suboptimal Endometrium in Frozen Embryo Transfer Cycles: A Pilot Study. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2017; 10(3): 208–212. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_28_17

REFERENCES

1. Podzolkova N.M., Koloda Yu.A., Korennaya V.V., Kayibkhanova K.N. The efficacy of assisted reproductive technologies in patients with uterine fibroids (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2015; 21(2): 58–64 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/repro201521258-64
2. Martinova A.E., Smolnikova V.U., Demura T.A., Kogan E.A. Effectiveness of the IVF program in women with uterine fibroids taking into account endometrial receptivity markers-pinopodium, LIF, VEGF A, Claudine-5. *Obstetrics and gynecology*. 2013; 8: 40–45. DOI: 10.17116/repro201521258-64
3. Christopoulos G., Vlismas A., Salim R., Islam R., Trew G., Lavery S. Fibroids that do not distort the uterine cavity and IVF success rates: an observational study using extensive matching criteria. *BJOG*. 2017; 124(4): 615–621. DOI: 10.1111/1471-0528.14362
4. Lu N., Wang Y., Su Y.C., Sun Y.P., Guo Y.H. Effects of the distance between small intramural uterine fibroids and the endometrium on the pregnancy outcomes of in vitro fertilization-embryo transfer. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2015; 79(1): 62–68. DOI: 10.1159/000363236
5. Dolinskiy A.K. Role of myomectomy in infertility treatment. *Journal of obstetrics and women's diseases*.

- 2013; 62(1): 42–47 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/JOWD62142-47
6. Davydov A.I., Chochaeva E.M., Shakhlamova M.N. Submucosal uterine myoma. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2016; 15(4): 46–58 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20953/1726-1678-2016-4-46-58
 7. Yan L., Ding L., Li C., Wang Y., Tang R., Chen Z.J. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study. *Fertil. Steril.* 2014; 101(3): 716–721. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.023
 8. Wang J., Xia F., Zhou Y., Wei X., Zhuang Y., Huang Y. Association Between Endometrial/Subendometrial Vasculature and Embryo Transfer Outcome: A Meta-analysis and Subgroup Analysis. *J. Ultrasound Med.* 2018; 37(1): 149–163. DOI: 10.1002/jum.14319
 9. Shapovalova A.I. Uterine fibroid and reproduction. *Journal of obstetrics and women's diseases. Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019; 68(1): 93–101 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/JOWD68193-101
 10. McLucas B., Voorhees W.D. 3rd, Snyder S.A. Anti-Müllerian hormone levels before and after uterine artery embolization. *Minim. Invasive. Ther. Allied. Technol.* 2018; 27(3): 186–190. DOI: 10.1080/13645706.2017.1365728
 11. El Shamy T., Amer S.A.K., Mohamed A.A., James C., Jayaprakasan K. The impact of uterine artery embolization on ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2020;99(1):16–23. DOI: 10.1111/aogs.13698
 12. Arthur R., Kachura J., Liu G., Chan C., Shapiro H. Laparoscopic myomectomy versus uterine artery embolization: long-term impact on markers of ovarian reserve. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2014; 36(3): 240–247. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30632-0
 13. Guo X.C., Segars J.H. The impact and management of fibroids for fertility: an evidence-based approach. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2012; 39(4): 521–33. DOI: 10.1016/j.ogc.2012.09.005
 14. Shue S., Radeva M., Falcone T. Comparison of Long-Term Fertility Outcomes after Myomectomy: Relationship with Number of Myomas Removed. *J. Minim. Invasive. Gynecol.* 2018; 25(6): 1002–1008. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.01.016
 15. Dzhemlikhanova L.Kh., Niauri D.A., Abdulkadyrova Z.K. Uterine fibroids and efficiency of in vitro fertilization programs. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016; 65(6): 79–87 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/JOWD65679-87
 16. Bernardi T.S., Radosa M.P., Weisheit A., Diebold H., Schneider U., Schleussner E., Runnebaum I.B. Laparoscopic myomectomy: a 6-year follow-up single-center cohort analysis of fertility and obstetric outcome measures. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014; 290(1): 87–91. DOI: 10.1007/s00404-014-3155-2
 17. Lisiecki M., Paszkowski M., Woźniak S. Fertility impairment associated with uterine fibroids — a review of literature. *Prz. Menopauzalny*. 2017;16(4):137–140. DOI: 10.5114/pm.2017.72759
 18. Sagi-Dain L., Ojha K., Bider D., Levron J., Zinchenko V., Walster S., et al. Pregnancy outcomes in oocyte recipients with fibroids not impinging uterine cavity. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017; 295(2): 497–502. DOI: 10.1007/s00404-016-4273-9
 19. Smirnova A.A. Estrogen supplementation in art (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2015; 21(4): 48–59 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/repro201521448-59
 20. Altmäe S., Esteban F.J., Stavreus-Evers A., Simón C., Giudice L., Lessey B.A., et al. Guidelines for the design, analysis and interpretation of 'omics' data: focus on human endometrium. *Hum. Reprod. Update*. 2014; 20(1): 12–28. DOI: 10.1093/humupd/dmt048
 21. Kim A., Jung H., Choi W.J., Hong S.N., Kim H.Y. Detection of endometrial and subendometrial vasculature on the day of embryo transfer and prediction of pregnancy during fresh in vitro fertilization cycles. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 53(3): 360–365. DOI: 10.1016/j.tjog.2013.05.007
 22. Abdel Kader M., Abdelmeged A., Mahran A., Abu Samra M.F., Bahaa H. The usefulness of endometrial thickness, morphology and vasculature by 2D Doppler ultrasound in prediction of pregnancy in IVF/ICSI cycles. *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med.* 2016; 47(1): 341–346. Available from: DOI:10.1016 / J. EJRNM.2015.08.014
 23. Donnez J., Dolmans M.M. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum. Reprod. Update*. 2016; 22(6): 665–686. DOI: 10.1093/humupd/dmw023
 24. Makhija K., Shrivastava D., Tiwari M. Predictive value of uterine artery: peak systolic velocity on the day of trigger for clinical pregnancy rate in infertile women. *I.J.R.C.O.G.* 2019; 8(2): 677. DOI: 10.18203/2320-1770.ijrcog20190304
 25. Kim A., Jung H., Choi W.J., Hong S.N., Kim H.Y. Detection of endometrial and subendometrial vasculature on the day of embryo transfer and prediction of pregnancy during fresh in vitro fertilization cycles. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 53(3): 360–365. DOI: 10.1016/j.tjog.2013.05.007
 26. Kalmantis K., Loutradis D., Lymperopoulos E., Beretsos P., Bletsas R., Antsaklis A. Three Dimensional Power Doppler evaluation of human endometrium after administration of oxytocine receptor antagonist (OTRa) in an IVF program. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012; 285(1): 265–270. DOI: 10.1007/s00404-011-2019-2
 27. Mishra V.V., Agarwal R., Sharma U., Aggarwal R., Choudhary S., Bandwal P. Endometrial and Subendometrial Vascularity by Three-Dimensional (3D) Power Doppler and Its Correlation with Pregnancy Outcome in Frozen Embryo Transfer (FET) Cycles. *J. Obstet.*

- Gynaecol. India*. 2016; 66(Suppl 1): 521–527. DOI: 10.1007/s13224-016-0871-5
28. Zadehmodarres S., Salehpour S., Saharkhiz N., Nazari L. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. *J.B.R.A. Assist. Reprod.* 2017; 21(1): 54–56. DOI: 10.5935/1518-0557.20170013
29. Obidniak D.M., Gzgyan A.M., Niauri D.A., Chkhaidze I.Z. Prospects for the use of autologous platelet-rich plasma in patients with recurrent implantation failure. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2017; 23(5): 84–88 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/repro201723584-88
30. Nazari L., Salehpour S., Hosseini M.S., Moghanjoughi P.H. The effects of autologous platelet-rich plasma in repeated implantation failure: a randomized controlled trial. *Hum. Fertil. (Camb)*. 2020; 23(3): 209–213. DOI: 10.1080/14647273.2019.1569268.
31. Hsu C.C., Hsu L., Hsu I., Chiu Y.J., Dorjee S. Live birth in woman with premature ovarian insufficiency receiving ovarian administration of platelet-rich plasma (prp) in combination with gonadotropin: a case report. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020; 11: 50. DOI: 10.3389/fendo.2020.00050
32. Tandulwadkar S.R., Naralkar M.V., Surana A.D., Selvakarthick M., Kharat A.H. Autologous Intrauterine Platelet-Rich Plasma Instillation for Suboptimal Endometrium in Frozen Embryo Transfer Cycles: A Pilot Study. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2017; 10(3): 208–212. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_28_17

ВКЛАД АВТОРОВ

Арчегова З.У.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Касум-заде Н.К.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи его критический пересмотр с вне-

сением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Шалина Р.И.

Разработка концепции — формирование идеи, развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Archegova Z.U.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Kasum-zade N.K.

Conceptualisation — concept statement.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Shalina R.I.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Арчегова Залина Урусбиевна* — аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7256-1091>

Контактная информация: e-mail: zalina-archegova@mail.ru; тел. +7(925)635-66-04;

ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия

Касум-заде Нигяр Касумовна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9607-9870>

Шалина Раиса Ивановна — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7121-1663>

Zalina U. Archegova* — Postgraduate Student, Chair of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Paediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7256-1091>

Contact information: e-mail: zalina-archegova@mail.ru; tel. 7(925)635-66-04;

Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russia

Nigyar K. Kasum-zade — Postgraduate Student, Chair of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Paediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9607-9870>

Raisa I. Shalina — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Paediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7121-1663>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЦВЕТОВЫЕ РЕШЕНИЯ НАВИГАЦИОННЫХ СИСТЕМ КАК КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ (ОБЗОР)

А. А. Курмангулов^{1,*}, Е. Е. Корчагин², Ю. С. Решетникова¹,
Н. И. Головина², Н. С. Брынза¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, 625023, Россия

² Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»
ул. Партизана Железняка, д. 3а, г. Красноярск, 660022, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. В условиях постоянно возрастающих требований населения к системе здравоохранения, изменения нормативно-правовой базы и повышения конкуренции медицинским организациям необходимо искать пути и механизмы повышения комфортности условий оказания медицинской помощи населению. Навигационная система как часть системы визуализации медицинской организации должна соответствовать определенным правилам представления цветового дизайна и уровня комфортности восприятия со стороны пациентов.

Цель обзора — сформировать основные правила эффективных цветовых решений навигационных систем медицинских организаций на основе анализа передовых отечественных и зарубежных практик в области цветового дизайна систем ориентирования и визуализации учреждений здравоохранения.

Методы. Поиск публикаций осуществлялся по базам Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, Elibrary и PubMed. Глубина поиска по временному параметру ограничивалась 10-ю годами. В качестве маркеров поиска были использованы такие ключевые слова, как «lean production», «lean healthcare», «lean medicine», «navigation», «visualization», «бережливое производство», «бережливая поликлиника», «бережливое здравоохранение», «навигация», «визуализация», «квалиметрия». Методы исследования, использованные в процессе анализа: правовой, исторический, контент-анализ, описательно-аналитический.

Результаты. Цветовые решения в системе здравоохранения Российской Федерации применяются в качестве различных средств и способов визуализации данных. В системе визуальной и тактильной навигации цветовые решения позволяют выделить отдельные объекты навигации, произвести зонирование, группировку и структурирование объектов навигации, а также акцентирование и поддержку релевантной текстовой информации. Неправильные цветовые решения навигационных систем могут стать фактором возникновения потерь концепции бережливого производства в основных, вспомогательных и обслуживающих процессах медицинского учреждения. В настоящее время российским федеральным законодательством не регламентируется использование тех или иных цветовых решений в системе визуализации медицинских организаций.

Заключение. Цветовые решения являются полноценной характеристикой навигационных систем, которую необходимо включать в федеральные и региональные норматив-

но-правовые документы, регламентирующие квалиметрическую оценку и особенности проведения этапов совершенствования навигационных и визуальных систем медицинских организаций. Для создания качественного дизайна системы ориентирования медицинского учреждения необходимо иметь достаточно полную информацию о самой организации.

Ключевые слова: бережливое производство, навигация, ориентирование, визуализация, квалиметрия, дизайн, колористика, обзор

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Курмангулов А.А., Корчагин Е.Е., Решетникова Ю.С., Головина Н.И., Брынза Н.С. Цветовые решения навигационных систем как критерий эффективности визуализации современной медицинской организации (обзор). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(5): 128–143. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-128-143>

Поступила 11.07.2020

Принята после доработки 07.08.2020

Опубликована 27.10.2020

COLOUR SOLUTIONS IN NAVIGATION SUPPORT AS AN INDICATOR OF VISUALISATION EFFICIENCY IN A MODERN HOSPITAL (A REVIEW)

Albert A. Kurmangulov^{1,*}, Egor E. Korchagin², Yulia S. Reshetnikova¹,
Natalya I. Golovina², Natalya S. Brynza¹

¹ Tyumen State Medical University,
Odesskaya str., 54, Tyumen, 625023, Russia

² Regional Clinical Hospital
Partizana Zheleznyaka str., 3A, Krasnoyarsk, 660022, Russia

ABSTRACT

Background. Provided stronger demands of people towards healthcare systems, changes in the legal framework and increasing competition, medical institutions are seeking new approaches and mechanisms for improving comfort of medical care services. Navigation support as part of the visualisation system in a medical unit should comply with certain standards of colour design and its comfortable presentation to patients.

Objectives. To formulate basic principles for effective colour navigation support in medical facilities using best national and foreign practices of colour design for navigation and visualisation solutions in healthcare.

Methods. Relevant publications were mined in Scopus, Web of Science, MedLine, the Cochrane Library, Elibrary and PubMed. Search depth by time was limited to 10 years. Main keyword queries were «lean production» [«бережливое производство»], «lean healthcare» [«бережливое здравоохранение»], «lean medicine», «navigation» [«навигация»], «visualization» [«визуализация»], «бережливая поликлиника», «квалиметрия». The obtained data were interpreted using legal, historical, descriptive analytical methods, content analysis.

Results. Colour solutions in the Russian healthcare system are implemented in a variety of ways to support data visualisation. As part of a visual and tactile navigation system, the colour solutions serve to highlight individual navigation objects, pattern space, order and structure navigation elements, emphasise and manage relevant textual information. Incorrect colour navigation support can lead to wastes of lean principles in the main, auxiliary and maintenance processes in a medical facility. The Russian federal legislation does not currently regulate colour solutions for visualisation support in medical institutions.

Conclusion. Colour solutions being part of navigation support systems should be regulated by federal and regional legal acts to allow qualimetric assessment and improvement of navigation and visual systems in medical facilities. A high-quality design of navigation support requires detailed information about the managed institution.

Keywords: lean production, navigation, orienteering, visualisation, qualimetry, design, coloristic, review

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Kurmangulov A.A., Korchagin E.E., Reshetnikova Y.S., Golovina N.I., Brynza N.S. Colour Solutions in Navigation Support as an Indicator of Visualisation Efficiency in a Modern Hospital (A Review). *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(5): 128–143. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-128-143>

Submitted 11.07.2020

Revised 07.08.2020

Published 27.10.2020

ВВЕДЕНИЕ

В условиях постоянно возрастающих требований населения к системе здравоохранения, изменения нормативно-правовой базы и повышения конкуренции медицинским организациям (МО) необходимо искать пути и механизмы повышения качества, доступности, безопасности и комфортности условий оказания медицинской помощи [1, 2]. За последние годы особо пристальное внимание совершенствованию организации оказания населению Российской Федерации (РФ) медицинской помощи стало уделяться как со стороны научного сообщества организаторов здравоохранения, так и со стороны федеральных и региональных органов государственной власти [3, 4]. Указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» дал старт разработке и реализации двенадцати национальных проектов для «осуществления прорывного научно-технологического и социально-экономического развития РФ, увеличения численности населения страны, повышения уровня жизни граждан, создания комфортных условий для их проживания, а также условий и возможностей для самореализации и раскрытия таланта каждого человека» [5].

В рамках национального проекта «Здравоохранение» профильным министерством были определены восемь федеральных проектов, включая проект «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи», одной из главных задач которого значится завершение формирования сети МО первичного звена здравоохранения [6]. Данный федеральный проект стал логичным продолжением другого приоритетного проекта Министерства здравоохранения (МЗ) РФ 2017 года, поддержанного Со-

ветом при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и приоритетным проектам, под названием «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» [7]. В свою очередь, основой данного приоритетного проекта стала концепция бережливого производства (БП), активно внедряемая в систему здравоохранения с 2016 года с помощью реализации национального пилотного проекта «Бережливая поликлиника» [8].

Цель обзора — сформировать основные правила эффективных цветовых решений навигационных систем медицинских организаций на основе анализа передовых отечественных и зарубежных практик в области цветового дизайна систем ориентирования и визуализации учреждений здравоохранения.

МЕТОДЫ

Поиск публикаций осуществлялся по базам Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, Elibrary и PubMed. Глубина поиска по временному параметру ограничивалась 10-ю годами. В качестве маркеров поиска были использованы такие ключевые слова, как «lean production», «lean healthcare», «lean medicine», «navigation», «visualization», «бережливое производство», «бережливая поликлиника», «бережливое здравоохранение», «навигация», «визуализация», «квалиметрия». Методы исследования, использованные в процессе анализа: правовой, исторический, контент-анализ, описательно-аналитический.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было проанализировано 123 публикации, преимущественно представленных в базах данных PubMed и eLibrary. В рамках работы отобраны 30 публикаций, в которых представлен структур-

ный контент-анализ современных требований к организации навигации в объектах здравоохранения с позиции цветовых решений.

БП — концепция управления организациями на основе постоянного выявления и устранения потерь [4, 9]. Несмотря на некую вариативность принципов и положений данной концепции среди разных методологов, в общем понимании внедрение концепции БП в любую организацию независимо от сферы деятельности должно быть направлено на достижение пяти основных целей: приемлемого уровня безопасности, качества, доступности, затрат и комфорта [10]. Сегодня концепция БП многими исследователями рассматривается уже как полноценная теория управления процессами с собственным терминологическим аппаратом и инструментарием, технологиями и методами, а также базовыми положениями [8].

Методом в концепции БП принято считать систематизированную совокупность шагов и действий, необходимых для достижения определенной цели [7]. Экспертами рабочей группы ведущих предприятий РФ в области внедрения БП (автомобилестроительная компания «Группа ГАЗ», госкорпорация по атомной энергии «Росатом», публичное акционерное общество «КАМАЗ», открытое акционерное общество «Российские железные дороги» и др.) в 2015 году были выделены восемь основных методов БП, включенных в ГОСТ Р 56407–2015 «Бережливое производство». Основные методы и инструменты: стандартизация работы, организация рабочего пространства, картирование потока создания ценности, быстрая переналадка, защита от непреднамеренных ошибок; канбан, всеобщее обслуживание оборудования и визуализация.

Визуализация и навигация в бережливом производстве

Возможности визуализации активно используются в здравоохранении на разных уровнях организации медицинской помощи [4, 8, 11]. Формирующаяся в настоящий момент нормативно-правовая база Российской Федерации в области внедрения концепции БП в систему здравоохранения должна учитывать исторически сложившиеся средства и способы зрительной передачи информации, а также уже имеющиеся регламентирующие документы в области визуализации процессов и предметов. В то же время концепция БП предлагает новые механизмы и способы визуализации в медицине — это прежде всего визуальное управление процессами через систему инфоцентров, информационные системы и цветовая кодировка [12]. Особое

место в ранге возможностей визуализации занимает навигация человека в медицинском учреждении.

С точки зрения концепции БП навигационная система медицинской организации (МО) должна быть направлена на полное устранение либо минимизацию лишних перемещений посетителей МО, а также других видов основных (ненужная транспортировка, дополнительные действия, ожидание) и дополнительных (перегрузка, недостаточная ценность услуги) потерь концепции БП [7]. Накопленный опыт реализации проектов с внедрением концепции БП в МО позволяет констатировать, что навигационная система может быть эффективным инструментом визуализации [13]. К навигационной информации относят передаваемые в процессе навигации сведения о различных помещениях, зонах и предметах, о местоположении их границ, форме, свойствах, координатах объектах навигации и о взаиморасположении объектов навигации в пространстве [9].

Бурное развитие химической, строительной, обрабатывающей промышленности привело к созданию принципиально новых материалов в индустрии производства навигационных систем [14]. Появление профессиональных компьютерных программ способствовало технологическому прорыву в проектировании сложных встраиваемых и самостоятельных навигационных элементов, а макетирование и прототипирование дизайнерских проектов дало возможность создавать уникальные индивидуальные конструкции [15]. Внедрение в проектирование навигационных систем этапов 3D-моделирования, концептуальной проработки и эскизирования существенно улучшило эстетические характеристики навигационных элементов [16].

Многообразие форм и типов навигационных элементов, представленных в современной полиграфической индустрии, дает основание для классификации устройств и конструкций, используемых в навигации [7]. В зависимости от расположения относительно здания МО все навигационные конструкции могут быть разделены на два вида: внутренние, размещенные в пределах здания МО, и наружные, размещенные на территории МО и за пределами медицинского учреждения. К наружным навигационным элементам предъявляются особые требования к материалам, местам размещения и освещению. Также при размещении наружных навигационных элементов следует учитывать архитектурные особенности и дизайн зданий МО и требования, предъявляемые к фасадам исторических построек и сооружений.

Являясь в значительной степени наукой междотраслевого характера, квалиметрия навигационных систем по многим вопросам смыкается с совершенно разными дисциплинами: архитектурой, инженерией, психологией, стандартизацией, метрологией, экономикой и др. [17]. Сложности квалиметрии навигационных систем добавляет существенная роль в общем впечатлении от навигационных элементов визуальной составляющей, а именно различных стилевых, графических, цветовых и композиционных решений. Все эти характеристики, как и в целом дизайн графических сред, не имеют институционально закреплённых правил и норм, что, в свою очередь, приводит к большой смысловой вариативности понятия «качественный дизайн» для навигационной системы среди проектировщиков, заказчиков, потребителей и других заинтересованных сторон.

Дизайн навигационных систем

Термин «design» (от англ. «design» — замысел, проект, план, рисунок и от лат. «designare» — отмерять, намечать) стал массово использоваться на территории Западной Европы с XVI века [16]. В сентябре 1969 года на конгрессе Международного совета организаций по дизайну было принято следующее определение: «дизайн — это творческая деятельность, цель которой — определение формальных качеств предметов, производимых промышленностью... эти качества формы относятся не только к внешнему виду, но главным образом к структурным и функциональным связям, которые превращают систему в целостное единство с точки зрения как изготовителя, так и потребителя» [18].

Во второй половине XX века в профессиональном лексиконе архитекторов и дизайнеров для обозначения формообразования в условиях массового производства стало употребляться понятие «индустриальный дизайн» [19]. Тем самым подчеркивалась его неразрывная связь с промышленным производством и конкретизировалась многозначность термина «дизайн». Многие учебники по дизайну интерьеров общественных зданий, предприятий и рабочих пространств того времени в заголовках содержали уточнение в виде данного определяемого слова.

Сегодня дизайн является полноценной характеристикой навигационных систем, которую необходимо обязательно включать в нормативно-правовые документы, регламентирующие создание и совершенствование навигационных и визуальных систем МО на региональном и федеральном уровнях. Во многих странах дизайн навигационных систем уже рассматривается

как профессиональная деятельность, наряду с архитектурой или инженерным проектированием [20]. Несовершенный дизайн навигационных систем является фактором риска возникновения лишних движений, ненужной транспортировки, ожиданий, изменчивости, недостаточной ценности услуги и других потерь концепции БП.

Основная задача дизайна навигационных систем МО заключается в создании условий, обеспечивающих удобное, функциональное и приятное с эстетической точки зрения получение информации о необходимом маршруте перемещения по МО, а также о правильном ориентировании в пространстве [8, 21]. Проектирование дизайна систем визуальной и тактильной навигации предполагает анализ объекта и составление технического задания на оформление цветовых, графических и технологических решений, эскизов-чертежей типовых конструкций, схемы размещения элементов визуальной, тактильной и звуковой коммуникации в пространстве медицинского учреждения [13]. Стилистическое оформление навигационной системы может сочетаться с интерьером МО и с существующей визуальной системой, в том числе с визуализацией рабочего пространства медицинского персонала по методу 5S [4].

Единый дизайн навигационной системы — это комплекс указателей, вывесок и знаков, выдержанных в едином графическом стиле, основой которого являются цветовые решения и характеристика шрифтов текстовой информации. Два этих параметра навигации иногда называют константами стиля навигации.

Цветовые решения навигационных систем

Цвет — качественная субъективная характеристика электромагнитного излучения оптического диапазона, определяемая на основании возникающего физиологического зрительного ощущения и зависящая от ряда физических, физиологических и психологических факторов [22]. Восприятие цвета на навигационных элементах определяется спектральным составом используемых материалов и красок, цветовым и яркостным контрастом с окружающими источниками света (естественное/искусственное освещение), а также индивидуальными особенностями зрительного анализатора человека [23].

Цветовые решения в навигационных системах направлены на решение большого спектра задач: выделение отдельных объектов навигации, зонирование, группировка и структурирование объектов навигации, акцентирование и поддержка релевантной текстовой навигации и др. Продуманное и осмысленное использование

цвета может стать результативным инструментом метода визуализации концепции БП [10, 24]. Цветовые решения эффективно используются для дифференцировки зданий, секторов, входов, блоков, центров, отделений, зон персонала и посетителей и т.д. Цветовая кодировка различных помещений помогает существенно снизить информационную нагрузку на навигационные элементы. Колористика активно применяется в дизайне навигации для акцентирования внимания к релевантной информации [25]. Цветовые решения могут сделать навигационную систему визуально более интересной и эстетичной, а также могут усилить упорядоченность и придать смысл ее элементам. Одним из наиболее эффективных цветовых решений при создании навигационной системы является цветное графическое и символическое выделение объектов навигации.

Дизайнеры очень часто используют цвета как часть айдентики навигационной системы и/или медицинского учреждения. Фирменные цвета навигационных элементов могут стать их главным признаком отличия от фона и других элементов системы информирования МО. Кроме того, использование оригинальной колористики навигационной системы играет важнейшую роль в формировании визуального образа МО за счет дополнительного потенциала психологического и эмоционального воздействия на посетителей МО [12, 16].

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе анализа передовых отечественных и зарубежных практик в области цветового дизайна систем ориентирования и визуализации учреждений здравоохранения результаты позволяют сформировать основные правила использования цветовых решений навигационных систем медицинских организаций.

Несмотря на очевидные преимущества включения цветовых решений в навигационные элементы, использование цвета как единственного средства передачи информации в большинстве руководств по визуализации не рекомендуется, так как большой процент людей имеют различные нарушения цветовосприятия, такие как дейтодефицит, монохромазия, трихромазия и др. [26]. Недостатком существующей навигации в объектах здравоохранения РФ является отсутствие единых федеральных требований и правил цветовой кодировки объектов навигации медицинских учреждений.

В некоторых региональных стандартах по навигации в МО предлагается использование красного цвета для кодировки любых объектов навигации (кабинеты, отделения, блоки, корпуса

и т.п.), в которых оказывается скорая/экстренная/неотложная помощь (рис. 1, 2). В Методических рекомендациях по формированию системы навигации в МО Мурманской области зеленым цветом на навигационных элементах рекомендуется кодировать выходы и переходы между зданиями. Этим же цветом в презентационном материале Департамента здравоохранения города Москвы «Навигация в городских поликлиниках» предлагается выделять все общественные зоны (туалет, гардероб, инфоматы, стойка информации, аптечный пункт, зона комфортного пребывания и др.), в то время как группы кабинетов — белым цветом, а выходы — розовым. Похожая по структуре, но отличающаяся по цветовой гамме кодировка помещений рекомендуется в Руководстве по стилю оформления медицинских учреждений Калининградской области.

Отсутствие единых принципов цветовых решений в системе здравоохранения приводит к предсказуемой сильной вариативности использования одних и тех же цветов для обозначения различных структурных подразделений и отдельных помещений МО в различных субъектах нашей страны. В сложившихся условиях посетителям медицинских учреждений полагаться только на зрительную память в вопросах цветовой кодировки объектов навигации невозможно. Так, на рисунке 3 показан пример ошибки использования цветовых решений, когда направления объекта навигации напольных цветных лент указаны только у одного входа в МО, а далее нет какого-либо текстового сопровождения места направления указателя.

Посетитель, войдя в данную МО через другие имеющиеся в здании входы, не сможет сориентироваться, куда ведут те или иные напольные цветные ленты. Данный навигационный элемент нельзя считать эффективным, так как он не предоставляет возможности воспринять какую-либо навигационную информацию. Поэтому цветная кодировка объектов навигации не может быть самостоятельным элементом передачи информации.

В настоящее время в нашей стране допускается использование различных цветовых решений относительно визуализации объектов навигации, но они должны использоваться для поддержки имеющейся текстовой навигации, а не для ее замены (рис. 4, 5).

При использовании цветовых решений для кодирования объектов навигации проектировщикам и заказчикам (руководству МО, органам исполнительной власти) систем ориентирования необходимо тщательно проработать вопросы индикации



Рис. 1. Наружный навигационный стенд на фасаде здания с цветовой кодировкой местоположения входа отделения скорой помощи (Красноярский край).

Fig. 1. An outdoor navigation stand on a building facade with colour-coded indication of emergency gates (Krasnoyarsk Krai).



Рис. 2. Настенный навигационный стенд на этажной лестничной площадке с цветовой кодировкой кабинета неотложной помощи (Удмуртская Республика).

Fig. 2. A wall-mounted navigation stand on a storey staircase with a colour-coded emergency unit (Udmurt Republic).

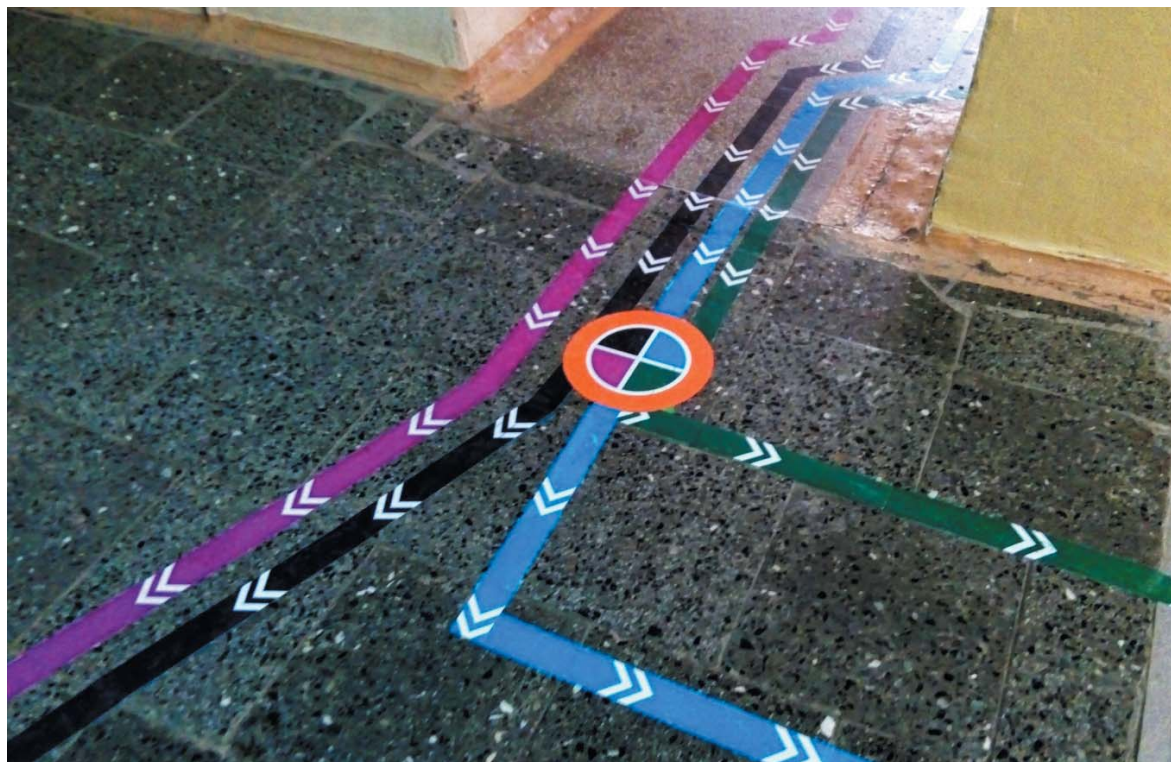


Рис. 3. Напольные навигационные цветные ленты возле одного из входов без текстового обозначения места направления (Свердловская область).

Fig. 3. On-floor navigation coloured tapes near an entrance without a textual destination (Sverdlovsk Region).

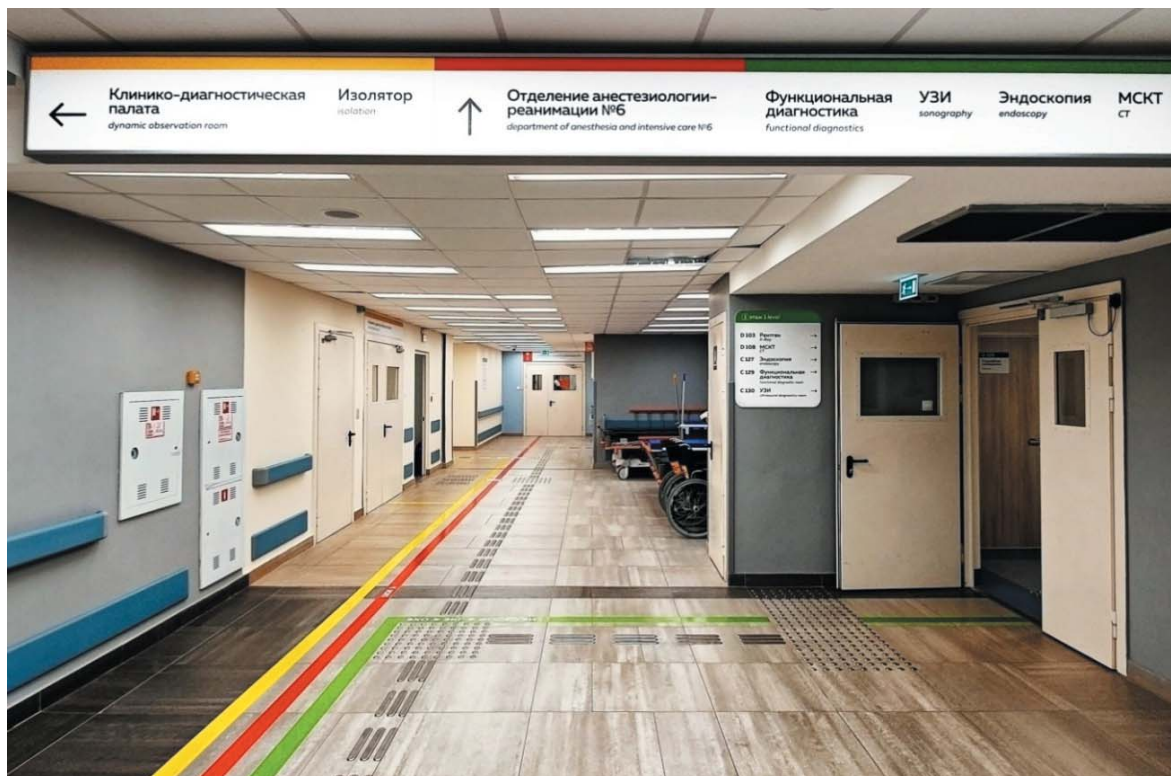


Рис. 4. Подвесной коридорный световой короб и напольные цветные наклейки с текстовым дублированием навигационной информации (Красноярский край).

Fig. 4. A hanging corridor light box and floor coloured stickers with textual orientation prints (Krasnoyarsk Krai).



Рис. 5. Напольная коридорная цветная наклейка с текстовым дублированием навигационной информации (Красноярский край).

Fig. 5. An on-floor corridor coloured sticker with textual orientation print (Krasnoyarsk Krai).

и идентификации всех планируемых цветов [16]. Несмотря на то что человеческий глаз способен воспринимать до ста тысяч оттенков, в физиологии зрительного анализатора в норме четко идентифицируемыми считаются всего семь доминантных цветов: красный, оранжевый, желтый, зеленый, голубой, синий и фиолетовый.

Использование сложных, составных цветов и оттенков основных цветов на навигационных элементах согласно основным принципам и положениям концепции БП допустимо, но должно быть всегда обосновано. Избыточная цветовая палитра повышает риск потери внимания и ошибок идентификации объектов навигации, а также снижает объем запоминаемой релевантной информации посетителями МО [27]. В этом случае навигационные элементы становятся очень красочными, но малоинформативными и визуально перегруженными (рис. 6).

Если объектов навигации больше десяти, то большинство отечественных и зарубежных проектировщиков систем ориентирования рекомендуют использовать отдельные цвета для групп элементов, например один цвет для обозначения категорий кабинетов узких специалистов, диагностических служб, отделений и т. п. [11, 12, 15]. Некоторые отечественные руководства и по-

собия по навигации в объектах здравоохранения относительно колористики навигационных систем занимают еще более жесткую позицию. Так, в Методическом пособии МЗ РФ «Эффективная система навигации в медицинской организации» и в Методических рекомендациях по формированию системы навигации в МО Мурманской области количество используемых цветов предлагается ограничить пятью.

При группировке отдельных объектов навигации и присваивании им навигационного цветового кода необходимо использовать идентифицируемые цветовые решения [13]. Если в МО на одних и тех же навигационных элементах используются трудноразличимые цвета и оттенки цветов, то значительно повышается риск ошибок в восприятии цветов посетителями МО. Интерпретация цветового кода может существенно осложниться и при использовании сложных, составных цветов. Данная проблема будет актуальна и для персонала МО, которому придется давать устные рекомендации посетителям МО с использованием сложного, не всегда понятного для широкой аудитории названия и описания цвета [25].

Наибольшая эффективность цветовой кодировки достигается при сочетании цвета обо-



Рис. 6. Настенный навигационный стенд в холле с использованием тринадцати цветов для цветовой кодировки объектов навигации (Ямало-Ненецкий автономный округ).

Fig. 6. A wall-mounted navigation stand in the lobby using thirteen colours for coding navigation objects (Yamalo-Nenets Autonomous Okrug).

значений объектов навигации с визуальными решениями помещений (цвет стен, стендов) и информационных материалов (бланки, документы) объектов навигации [28]. Для примера на рисунке 7 представлен интерьер МО, в которой все внутреннее пространство здания разделено цветовой гаммой на несколько блоков. В каждом блоке цветовые решения навигационной системы соответствуют цветам всех информационных стендов, печатных демонстрационных материалов, предметов мебели и декоративных настенных элементов. В то же время следует отметить, что подобные цветовые решения возможны только при комплексном подходе к изменениям визуального образа МО и, безусловно, требуют финансовых ресурсов.

Серьезной ошибкой цветовых решений систем ориентирования является обозначение одних и тех же объектов пространства МО на разных навигационных элементах разными цветами [29, 30]. Другой ошибкой цветовых решений будет являться использование одних и тех же цветов для объектов, различающихся по своему функциональному предназначению, организационной структуре и/или расположению. Такие цветовые решения навигационной системы приводят к снижению доступности вос-

приятия релевантной информации при одновременном повышении информационного шума за счет избыточной цветовой гаммы навигационного элемента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современный дизайн навигационных систем является специфической сферой деятельности, связанной с разработкой предметно-пространственной среды и ее компонентов, с тем чтобы придать результатам проектирования навигационных конструкций высокие потребительские свойства, эстетические качества, оптимизировать и гармонизировать их взаимодействие с посетителями и персоналом медицинской организации. Для создания качественного дизайна системы ориентирования медицинского учреждения необходимо иметь достаточно полную информацию о самой организации, а именно ее истории, специфике деятельности, структуре, основной категории посетителей и др. Цветовые решения в системе здравоохранения достаточно давно с успехом применяются в качестве различных средств и способов визуализации данных. В системе визуальной и тактильной навигации цветовые решения позволяют выделить отдельные объекты навигации, произвести зонирование, группировку и структурирование объектов



Рис. 7. Интерьер медицинского учреждения с едиными цветовыми решениями визуальных элементов (Вологодская область).

Fig. 7. Interior of a medical institution with uniform colour schemes of visual elements (Vologda Region).

навигации, а также акцентирование и поддержку релевантной текстовой информации. В то же время неправильные цветовые решения навигационных систем могут стать фактором возникновения потерь концепции бережливого производства в основных, вспомогательных и обслуживающих процессах медицинского учреждения. Поэтому цветовые решения навигационных систем должны рассматриваться организаторами здравоохранения в качестве полноценной характеристики системы визуализации, которую необходимо обязательно включать в нормативно-правовые

документы, регламентирующие создание и совершенствование систем ориентирования объектов здравоохранения на региональном и федеральном уровнях.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no support was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Касиев Н.К., Канатбекова Г.К. Планирование и прогнозирование в системе здравоохранения. *Бюллетень науки и практики*. 2020; 6(5): 195–202. DOI: 10.33619/2414-2948/54/23
2. Ваславская И.Ю., Зинурова Г.Х., Кашипова Г.М. Изучение и оценка выявленных проблем при реализации государственных программ по поддержке здравоохранения. *Экономика: вчера, сегодня, завтра*. 2020; 10(1-1): 601–609. DOI: 10.34670/AR.2020.91.1.066
3. Верменникова Л.В., Лупишко А.Н., Веселова Д.В. Lean-технологии как эффективный способ трансформации процессов и внедрения цифровых технологий в образовательной организации. *Вестник Удмуртского университета. Серия Экономика и право*. 2020; 30(3): 325–332. DOI: 10.35634/2412-9593-2020-30-3-325-332
4. Курмангулов А.А., Решетникова Ю.С., Фролова О.И., Брынза Н.С. Особенности внедрения метода 5S бережливого производства в систему здравоохранения Российской Федерации. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(2): 140–149. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-2-140-149
5. Калмыков В.В., Калмыкова И.Ю. Актуальные проблемы модернизации системы управления здравоохранением и современные механизмы их решения. *Экономика и предпринимательство*

- тельство. 2020; 8(121): 174–184. DOI: 10.34925/EIP.2020.121.8.036
6. Старых Н.П., Егорова А.В. Значение целевых показателей национального проекта «Здравоохранение» в оценке эффективности регионального здравоохранения. *Среднерусский вестник общественных наук*. 2020; 15(1): 143–161. DOI: 10.22394/2071-2367-2020-15-1-143-161
7. Валиуллина Л.А., Беспалова М.Э., Хадасевич Н.Р. Интеграция принципов бережливого производства и системы менеджмента качества в организации труда учреждений социального обслуживания. *Лидерство и менеджмент*. 2019; 6(2): 107–116. DOI: 10.18334/eo.9.3.40849
8. Бурнашева Э.П. Использование инструментов бережливого производства в проектировании образовательного процесса. *Интеграция образования*. 2016; 1(20): 105–111. DOI: 10.15507/1991-9468.082.020.201601.105-111
9. Бекешова Э.Н. Проблемы организации первичной медико-санитарной помощи сельскому населению на современном этапе. *Бюллетень науки и практики*. 2020; 6(1): 145–154. DOI: 10.33619/2414-2948/50/16
10. Алексеенко С.Н., Арженцов В.Ф., Верменникова Л.В., Веселова Д.В., Дегтярев В.С., Стародубов В.И. Особенности управления изменениями в медицинской организации в рамках реализации федерального проекта «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь». *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(5): 18–28. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-5-18-2
11. Saurabh S.R., Prateek S.S., Jegadeesh R. Exploring the role of color-coding in ensuring delivery of quality-assured healthcare services. *Menoufia Medical Journal*. 2017; 30(1): 3. DOI: 10.4103/1110-2098.21151
12. Shin B.S., Mou X., Mou W., Wang H. Vision-based navigation of an unmanned surface vehicle with object detection and tracking abilities. *Machine Vision and Applications*. 2018; 29: 95–112. DOI: 10.1007/s00138-017-0878-7
13. Derks M.T.H., Mishra A.K., Loomans M.G.L.C., Kort H.S.M. Understanding thermal comfort perception of nurses in a hospital ward work environment. *Building and Environment*. 2018; 140: 119–127. DOI: 10.1016/j.buildenv.2018.05.039
14. Bygstad B., Øvrelid E. Architectural alignment of process innovation and digital infrastructure in a high-tech hospital. *European Journal of Information Systems*. 2020; 29(3): 220–237. DOI: 10.1080/0960085x.2020.1728201
15. Carter N., Valaitis R.K., Lam A., Feather J., Nicholl J., Cleghorn L. Navigation delivery models and roles of navigators in primary care: a scoping literature review. *BMC Health. Serv. Res.* 2018; 18(1): 96. DOI: 10.1186/s12913-018-2889-0
16. Reay S., Collier G., Kennedy-Good J., Old A., Douglas R., Bill A. Designing the future of health-care together: prototyping a hospital co-design space. *CoDesign*. 2017; 13(4): 227–244. DOI: 10.1080/15710882.2016.1160127
17. Groene R.O., Rudd R.E. Results of a feasibility study to assess the health literacy environment: navigation, written, and oral communication in 10 hospitals in Catalonia, Spain. *Journal of Communication in Healthcare*. 2011; 4(4): 227–237. DOI: 10.1179/1753807611Y.0000000005
18. Greenroyd F.L., Hayward R., Price A., Demian P., Sharma S. A tool for signage placement recommendation in hospitals based on wayfinding metrics. *Indoor and Built Environment*. 2018; 27(7): 925–937. DOI: 10.1177/1420326X17695375
19. Yin Z., Wu C., Yang Z., Liu Y. Peer-to-Peer indoor navigation using smartphones. *IEEE Journal on Selected Areas in Communications*. 2017; 35(5): 1141–1153. DOI: 10.1109/jsac.2017.2680844
20. Hsiao S.W., Wang M.F., Chen C.W. Time pressure and creativity in industrial design. *International Journal of Technology and Design Education*. 2017; 27(2): 271–289. DOI: 10.1007/s10798-015-9343-y
21. Farmanova E., Bonneville L., Bouchard L. Organizational health literacy: review of theories, frameworks, guides, and implementation issues. *Inquiry*. 2018; 55: 46958018757848. DOI: 10.1177/0046958018757848
22. Bingham E., Whitaker D., Christofferson J., Weidman J. Evidence-based design in hospital renovation projects: a study of design implementation for user controls. *HERD*. 2020; 13(2): 133–142. DOI: 10.1177/1937586720905021
23. Olkkonen M. Learning and memory in color perception. *Journal of Vision*. 2019; 19(15): 5. DOI: 0.1167/19.15.5
24. Павлова А.С., Сергиенко О.И., Трохов Е.С., Добрынина В.К. Бережливое производство в системе корпоративного управления на российских предприятиях. *Научный журнал НИУ ИТМО. Серия: Экономика и экологический менеджмент*. 2018; 3: 90–105. DOI: 10.17586/2310-1172-2018-11-3-90-105
25. Jacobs M., Mynatt E.D. *Design principles for supporting patient-centered journeys*. In: Ackerman M.S., Goggins S.P., Herrmann T., Prilla M., Stary C. *Designing Healthcare That Works: A Sociotechnical Approach*. 1st ed. Academic Press; 2017. 19–38. DOI: 10.1016/B978-0-12-812583-0.00002-X
26. Mirman D., Landrigan J.F., Kokolis S., Verillo S., Ferrara C., Pustina D. Corrections for multiple comparisons in voxel-based lesion-symptom mapping. *Neuropsychologia*. 2018; 115: 112–123. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2017.08.025
27. Toth Z. Ilona: indoor localization and navigation system. *Journal of Location Based Services*. 2016; 10: 285–302. DOI: 10.1080/17489725.2017.1283453
28. Samah K.A.F.A., Ibrahim S., Ghazali N., Suffian M., Mansor M., Latif W.A. Mapping a hospital using Open Street Map and Graphhopper: A navigation system.

- Bulletin of Electrical Engineering and Informatics*. 2020; 9(2): 661–668. DOI: 10.11591/eei.v9i2.2082
29. Savkin A.V., Wang C. A framework for safe assisted navigation of semi-autonomous vehicles among moving and steady obstacles. *Robotica*. 2017; 35(5): 981–1005. DOI: 10.1017/S0263574715000922
30. Samah K.A.F.A., Ibrahim S., Ghazali N., Suffian M., Mansor M., Latif W.A. Mapping a hospital using OpenStreetMap and Graphhopper: A navigation system. *Bulletin of Electrical Engineering and Informatics*. 2020; 9(2): 661–668. DOI: 10.11591/eei.v9i2.2082

REFERENCES

- Kasiev N., Kanatbekova G. Ealth planning and forecasting. *Bulletin of Science and Practice*. 2020; 6(5): 195–202 (In Russ., English abstract). DOI: 10.33619/2414-2948/54/23
- Vaslavskaya I.Yu., Zinurova G.Kh., Kashipova G.M. Issue and evaluation of identified problems in the implementation of state programs to support health care. *Economics: Yesterday, Today and Tomorrow*. 2020; 10(1-1): 601–609 (In Russ., English abstract). DOI: 10.34670/AR.2020.91.1.066
- Vermennikova L.V., Lupishko A.N., Veselova D.V. Synergy of lean technologies and digitalization in the context of increasing the effectiveness of processes in an educational institution. *Vestnik Udmurtskogo Universiteta. Seriya Ekonomika i Pravo*. 2020; 30(3): 325–332 (In Russ., English abstract). DOI: 10.35634/2412-9593-2020-30-3-325-332
- Kurmangulov A.A., Reshetnikova Y.S., Frolova O.I., Brynza N.S. Introduction of the 5S lean manufacturing methodology in the healthcare system of the russian federation. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(2): 140–149 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-2-140-149
- Kalmykov V.V., Kalmykova I.Yu. Actual problems of healthcare management modernization and modern instruments of solving them. *Ekonomika I Predprinimatel'stvo*. 2020; 8(121): 174–184 (In Russ., English abstract). DOI: 10.34925/EIP.2020.121.8.036
- Starykh N.P., Egorova A.V. Target indicators of the national health project in determining the effectiveness of regional healthcar. *Central Russian Journal of Social Sciences*. 2020; 15(1): 143–161 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22394/2071-2367-2020-15-1-143-161
- Valiullina L.A., Bespalova M.E., Khadasevich N.R. Integration of the principles of lean production and quality management system in the organization of labor of social service institutions. *Leadership and Management*. 2019; 6(2): 107–116 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18334/eo.9.3.40849
- Burnasheva E.P. Use of lean production instruments in designing the educational process. *Integration of Education*. 2016; 1(20): 105–111 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15507/1991-9468.082.020.201601.105-111
- Bekeshova E. Problems in the organization of primary health care for the rural population at the current stage. *Bulletin of Science and Practice*. 2020; 6(1): 145–154 (In Russ., English abstract). DOI: 10.33619/2414-2948/50/16
- Alekseenko S.N., Arzhentsov V.F., Vermennikova L.V., Veselova D.V., Degtyarev V.S., Starodubov V.I. Change Management in a Medical Organisation during the Implementation of the Federal Project "Creation of a New Model of a Medical Organisation Providing Primary Health Care". *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(5): 18–28 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-5-18-28
- Saurabh S.R., Prateek S.S., Jegadeesh R. Exploring the role of color-coding in ensuring delivery of quality-assured healthcare services. *Menoufia Medical Journal*. 2017; 30(1): 3. DOI: 10.4103/1110-2098.21151
- Shin B.S., Mou X., Mou W., Wang H. Vision-based navigation of an unmanned surface vehicle with object detection and tracking abilities. *Machine Vision and Applications*. 2018; 29: 95–112. DOI: 10.1007/s00138-017-0878-7
- Derks M.T.H., Mishra A.K., Loomans M.G.L.C., Kort H.S.M. Understanding thermal comfort perception of nurses in a hospital ward work environment. *Building and Environment*. 2018; 140: 119–127. DOI: 10.1016/j.buildenv.2018.05.039
- Bygstad B, Øvrelid E. Architectural alignment of process innovation and digital infrastructure in a high-tech hospital. *European Journal of Information Systems*. 2020; 29(3): 220–237. DOI: 10.1080/0960085x.2020.1728201
- Carter N., Valaitis R.K., Lam A., Feather J., Nicholl J., Cleghorn L. Navigation delivery models and roles of navigators in primary care: a scoping literature review. *BMC Health. Serv. Res.* 2018; 18(1): 96. DOI: 10.1186/s12913-018-2889-0
- Reay S., Collier G., Kennedy-Good J., Old A., Douglas R., Bill A. Designing the future of healthcare together: prototyping a hospital co-design space. *CoDesign*. 2017; 13(4): 227–244. DOI: 10.1080/15710882.2016.1160127
- Groene R.O., Rudd R.E. Results of a feasibility study to assess the health literacy environment: navigation, written, and oral communication in 10 hospitals in Catalonia, Spain. *Journal of Communication in Healthcare*. 2011; 4(4): 227–237. DOI: 10.1179/1753807611Y.0000000005
- Greenroyd F.L., Hayward R., Price A., Demian P., Sharma S. A tool for signage placement recommendation in hospitals based on wayfinding metrics. *Indoor and Built Environment*. 2018; 27(7): 925–937. DOI: 10.1177/1420326X17695375

19. Yin Z., Wu C., Yang Z., Liu Y. Peer-to-Peer indoor navigation using smartphones. *IEEE Journal on Selected Areas in Communications*. 2017; 35(5): 1141–1153. DOI: 10.1109/jsac.2017.2680844
20. Hsiao S.W., Wang M.F., Chen C.W. Time pressure and creativity in industrial design. *International Journal of Technology and Design Education*. 2017; 27(2): 271–289. DOI: 10.1007/s10798-015-9343-y
21. Farmanova E., Bonneville L., Bouchard L. Organizational health literacy: review of theories, frameworks, guides, and implementation issues. *Inquiry*. 2018; 55: 46958018757848. DOI: 10.1177/0046958018757848
22. Bingham E., Whitaker D., Christofferson J., Weidman J. Evidence-based design in hospital renovation projects: a study of design implementation for user controls. *HERD*. 2020; 13(2): 133–142. DOI: 10.1177/1937586720905021
23. Olkkonen M. Learning and memory in color perception. *Journal of Vision*. 2019; 19(15): 5. DOI: 0.1167/19.15.5
24. Pavlova A.S., Sergienko O.I., Trokhov E.S., Dobrynina V.K. Lean manufacturing in the corporate management system at Russian enterprises. *Nauchnyi Zhurnal NIU ITMO. Seriya: Ekonomika i Ekologicheskii Menedzhment*. 2018; 3: 90–105 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17586/2310-1172-2018-11-3-90-105
25. Jacobs M., Mynatt E.D. *Design principles for supporting patient-centered journeys*. In: Ackerman M.S., Goggins S.P., Herrmann T., Prilla M., Stary C. *Designing Healthcare That Works: A Sociotechnical Approach*. 1st ed. Academic Press; 2017. 19–38. DOI: 10.1016/B978-0-12-812583-0.00002-X
26. Mirman D., Landrigan J.F., Kokolis S., Verillo S., Ferrara C., Pustina D. Corrections for multiple comparisons in voxel-based lesion-symptom mapping. *Neuropsychologia*. 2018; 115: 112–123. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2017.08.025
27. Toth Z. Ilona: indoor localization and navigation system. *Journal of Location Based Services*. 2016; 10: 285–302. DOI: 10.1080/17489725.2017.1283453
28. Samah K.A.F.A., Ibrahim S., Ghazali N., Suffian M., Mansor M., Latif W.A. Mapping a hospital using OpenStreetMap and Graphhopper: A navigation system. *Bulletin of Electrical Engineering and Informatics*. 2020; 9(2): 661–668. DOI: 10.11591/eei.v9i2.2082
29. Savkin A.V., Wang C. A framework for safe assisted navigation of semi-autonomous vehicles among moving and steady obstacles. *Robotica*. 2017; 35(5): 981–1005. DOI: 10.1017/S0263574715000922
30. Sawhney M., Teng L., Jussaume L., Costa S., Thompson V. The impact of patient navigation on length of hospital stay and satisfaction in patients undergoing primary hip or knee arthroplasty. *International Journal of Orthopaedic and Trauma Nursing*. 2020: 100799. DOI: 10.1016/j.ijotn.2020.100799

ВКЛАД АВТОРОВ

Курмангулов А.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка, создание и/или презентация опубликованной работы в части визуализации/отображении данных.

Корчагин Е.Е.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы,

целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка или дизайн методологии, создание моделей.

Решетникова Ю.С.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие — ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Головина Н.И.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Брынза Н.С.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Kurmangulov A.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft.

Approval of the final manuscript — taking responsibility for all aspects of the work, integrity of its parts and the final version.

Visualisation — preparing, creating and/or presenting visual materials.

Korchagin E.E.

Conceptualisation — concept statement; development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — taking responsibility for all aspects of the work, integrity of its parts and the final version.

Methodology — method design and development, model creation.

Reshetnikova Y.S.

Conceptualisation — concept statement; development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Methodology — method design and development.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — taking responsibility for all aspects of the work, integrity of its parts and the final version.

Golovina N.I.

Conceptualisation — concept statement; development of key goals and objectives

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — taking responsibility for all aspects of the work, integrity of its parts and the final version.

Brynza N.S.

Conceptualisation — concept statement; development of key goals and objectives

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — taking responsibility for all aspects of the work, integrity of its parts and the final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Курмангулов Альберт Ахметович* — кандидат медицинских наук; руководитель учебного центра бережливых технологий в здравоохранении, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0850-3422>

Контактная информация: e-mail: kurmangulovaa@tyumsmu.ru; тел.: +7 909 181 02 02;

ул. Одесская, д. 54 г. Тюмень, 625023, Россия.

Корчагин Егор Евгеньевич — главный врач Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница».

<https://orcid.org/0000-0002-4639-6691>

Решетникова Юлия Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6726-7103>

Головина Наталья Ивановна — заместитель главного врача по медицинской части Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница».

<https://orcid.org/0000-0003-3253-7980>

Брынза Наталья Семеновна — доктор медицинских наук, доцент; заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-5985-1780>

Albert A. Kurmangulov* — Cand. Sci. (Med.), Head of the Education Centre for Lean Technologies in Healthcare; Assoc. Prof., Department of Public Health and Healthcare, Institute for Continuous Professional Development, Tyumen State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0850-3422>

Contact information: e-mail: kurmangulovaa@tyumsmu.ru; tel.: +7 909 181 02 02;

Odesskaya str., 54, Tyumen, 625023, Russian Federation.

Egor E. Korchagin — Chief Physician, Regional Clinical Hospital.

<https://orcid.org/0000-0002-4639-6691>

Yulia S. Reshetnikova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Public Health and Healthcare, Institute for Continuous Professional Development, Tyumen State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-6726-7103>

Natalya I. Golovina — Deputy Chief Physician for Medicine, Regional Clinical Hospital.

<https://orcid.org/0000-0003-3253-7980>

Natalya S. Brynza — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Public Health and Healthcare, Institute for Continuous Professional Development, Tyumen State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-5985-1780>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-ЛИЦЕВОЙ ТРАВМЫ (ОБЗОР)

А. Н. И. Нассар*, Д. Ю. Мадай

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»,
Университетская набережная, д. 7-9, г. Санкт-Петербург, 199034, Россия*

АННОТАЦИЯ

Введение. Проблема тяжелой сочетанной травмы является одной из актуальных проблем современной медицины. Лечение пострадавших с тяжелой сочетанной травмой проводится с постоянным наблюдением за тяжестью их общего состояния. В настоящее время отсутствует единый подход к решению проблемы оценки тяжести травм.

Цель обзора — осветить состояние проблемы объективной оценки тяжести травм, а также возможность и особенности применения различных методов оценки тяжести травм при сочетанной черепно-лицевой травме.

Методы. Проведен анализ зарубежных и отечественных научных работ по теме исследования, опубликованных за последние 10 лет, с использованием поисковых систем «PubMed» и «Научная Электронная Библиотека». Поиск проводился с применением следующих ключевых слов: «тяжесть черепно-лицевой травмы», «тяжесть травм», «шкалы оценки тяжести травм», «trauma severity», «trauma severity score», «injury severity», «cranio-facial trauma severity». Отбор научных работ проведен в зависимости от их научной ценности относительно темы исследования.

Результаты. Основу систематического обзора составляют данные 49 научных работ по исследуемой теме. В статье рассмотрены наиболее известные в мире методы оценки тяжести травм, доступные для применения при оценке тяжести сочетанной черепно-лицевой травмы. В зависимости от принципа оценки тяжести травм рассмотренные методы разделены на 3 группы: анатомические, физиологические и комбинированные. Освещены исторические аспекты создания рассмотренных балльных методов, основные их преимущества и недостатки. Обсуждены особенности применения рассмотренных методов у пострадавших с сочетанной черепно-лицевой травмой. Подробно описаны шкалы оценки тяжести изолированной травмы челюстно-лицевой области.

Заключение. На сегодняшний день в клинической практике отсутствует общепринятая система оценки тяжести травм, в том числе черепно-лицевой травмы. Большинство предложенных методов оценки тяжести травм предназначены для решения задачи прогнозирования исходов травмы. В то же время динамическое наблюдение за общим состоянием пострадавших на госпитальном этапе оказания медицинской помощи производится чаще всего с использованием неспецифичных методов оценки тяжести общего состояния.

Ключевые слова: сочетанная травма, оценка тяжести травмы, черепно-лицевая травма, повреждение

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Нассар А.Н.И., Мадай Д.Ю. Объективная оценка тяжести сочетанной черепно-лицевой травмы (обзор). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(5): 144–162. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-144-162>

Поступила 21.07.2020

Принята после доработки 18.08.2020

Опубликована 27.10.2020

SCORING MODELS FOR THE SEVERITY OF COMBINED CRANIOFACIAL TRAUMA (A REVIEW)

Ameed I. N. Nassar*, Dmitrii Yu. Madai

Saint Petersburg State University,
Universitetskaya Embankment, 7-9, St. Petersburg, 199034, Russia

ABSTRACT

Background. Severe combined trauma is a pressing issue in modern medicine. Victims with a severe combined trauma receive constant monitoring for the severity of their condition. There is no commonly adopted uniform model for assessing the severity of injuries.

Objectives. To review existing scoring methods for assessing the severity of combined craniofacial trauma.

Methods. A search of Russian and foreign publications in the PubMed and Elibrary databases at the depth of 10 years was conducted. The query terms were: injury severity, trauma severity [тяжесть травм], trauma severity score [шкалы оценки тяжести травм], cranio-facial trauma severity [тяжесть черепно-лицевой травмы]. The record selection was based on its scientific value in this research topic.

Results. This systematic review covered 49 scientific papers reporting methods for assessing the severity of combined craniofacial trauma. Depending on the main applied principle, the severity scoring methods were classified into 3 groups: anatomical, physiological and combined. Along with the history of creation, main advantages and disadvantages of the methods in terms of scoring performance in combined craniofacial trauma were outlined. Severity scoring models in isolated maxillofacial trauma were described in detail.

Conclusion. There is no generally accepted best clinical practice for trauma severity scoring, including craniofacial trauma. The majority of scoring models are developed for survival chance estimation. At the same time, dynamic monitoring in hospitals most commonly relies on non-specific methods for the general severity estimation in trauma victims.

Keywords: combined trauma, trauma severity assessment, craniofacial trauma, injury

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Nassar A.N.I., Madai D.Yu. Scoring Models For The Severity Of Combined Craniofacial Trauma (A Review). *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(5): 144–162. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-144-162>

Submitted 21.07.2020

Revised 18.08.2020

Published 27.10.2020

ВВЕДЕНИЕ

Широкое распространение различных видов травм стало характерным признаком современного общества и современных условий жизни. Совершенствование лечебно-диагностической тактики ведения пострадавших с тяжелой травмой является одной из приоритетных задач современной медицины [1].

Значительный прогресс в лечении пострадавших, достигнутый в последние десятилетия прошлого века, характеризовался отказом от традиционного описательного метода оценки тяжести травм и переходом на объективный ме-

тод оценки с применением различных балльных методов и шкал [2].

На сегодняшний день по всему миру предложено более 50 методов оценки тяжести травм. Несмотря на большой объем выполненной работы в этом направлении, до сих пор отсутствует единый подход к оценке тяжести травм, в том числе черепно-лицевой травмы (ЧЛТ) [3].

Цель обзора — осветить состояние проблемы объективной оценки тяжести травм, а также возможность и особенности применения различных методов оценки тяжести травм при сочетанной черепно-лицевой травме.

МЕТОДЫ

Проведен систематический анализ зарубежных и отечественных научных работ по теме исследования, опубликованных за последние 10 лет, с использованием поисковых систем «PubMed» и «Научная Электронная Библиотека». Поиск проводился с применением следующих ключевых слов: «тяжесть черепно-лицевой травмы», «тяжесть травм», «шкалы оценки тяжести травм», «trauma severity», «trauma severity score», «injury severity», «cranio-facial trauma severity». Отбор научных работ проведен в зависимости от их научной ценности относительно темы исследования с нашей точки зрения. Большинство научных работ, включенных в обзор, были опубликованы в последние 7 лет. Соблюдение данного критерия отбора научных работ повышает актуальность обзора. Однако некоторые работы имеют более давние сроки опубликования, они были включены в обзор в связи с их уникальностью и научной ценностью.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для достижения установленной цели научного обзора и в соответствии с вышеупомянутыми критериями выполнен отбор 49 научных работ по исследуемой теме. Данные работы отражают состояния 13 известных в России и/или за рубежом методов и систем оценки тяжести травм, доступные для применения при оценке тяжести сочетанной черепно-лицевой травмы. Некоторые системы оценки тяжести травм включают в себя несколько шкал, предназначенных для решения разных задач. Также некоторые из этих методов имеют модификации, направленные на повышение их точности. Отобранные научные работы чаще всего включали историческую справку

о разработке методов оценки тяжести травм, методике оценки тяжести травм с применением данного метода, преимуществах и недостатках различных методов, а также о результатах исследования валидности и точности методов.

При разработке объективных методов оценки тяжести травм используется один из трех подходов:

1. Анатомический — критерием тяжести является степень выраженности анатомических разрушений тканей и органов.

2. Физиологический — критерием тяжести являются физиологические показатели, такие как артериальное давление, частота сердечных сокращений и т. п.

3. Комбинированный подход использует как анатомические, так и физиологические критерии.

Таким образом, все методы оценки тяжести травм можно разделить на 3 группы: анатомические, физиологические и комбинированные методы (табл. 1) [3].

Методы оценки тяжести травм, построенные по анатомическому принципу. Сокращенная шкала тяжести повреждений (Abbreviated Injury Scale — AIS)

Шкала AIS разработана в 1969 г. и является первым балльным методом описания тяжести повреждений. Разработчики метода опирались на идеи De Haven, который в 1952 г. пытался разработать метод цифрового измерения тяжести повреждений организма, возникающих в результате авиакатастроф [4]. В разработке шкалы участвовали исследователи из трех орга-

Таблица 1. Виды методов оценки тяжести травм
Table 1. Classification of trauma severity scoring models

Тип критерия построения	Методы оценки тяжести травм
Анатомический	Сокращенная шкала тяжести повреждений (Abbreviated Injury Scale — AIS); шкала тяжести повреждения (Injury Severity Score — ISS); новая шкала тяжести повреждения (New Injury Severity Score — NISS); шкала тяжести повреждений военно-полевой хирургии (ВПХ-П «механическая травма»); шкала оценки тяжести повреждений на основе международной классификации болезни (International Classification of Disease — based ISS «ICISS»)
Физиологический	Шкала комы Глазго (Glasgow Coma Scale — GCS); шкалы оценки острого физиологического и хронического состояния здоровья (Acute physiology & chronic health evaluation — APACHE I, II, III, IV); шкала оценки тяжести общего состояния пострадавших военно-полевой хирургии (ВПХ-СП «СП — состояние при поступлении»); шкала оценки тяжести общего состояния пострадавших военно-полевой хирургии (ВПХ-СГ «СГ — состояние госпитальное»); Пересмотренная шкала тяжести травмы (Revised Trauma Score — RTS)
Комбинированный	Шкала тяжести травмы и повреждения (Trauma and Injury Severity Score — TRISS); шкала характеристики тяжести травм (A Severity Characterization Of Trauma — ASCOT)

низаций: общество автомобильных инженеров, Ассоциация по развитию автомобильной медицины и Американской Медицинской Ассоциации. Система кодирования повреждений основана на экспертной оценке их тяжести специалистами различных профилей [5].

Шкала AIS в 1969 г. включала только 73 повреждения, оцениваемые по тяжести от 1 (легкое) до 6 баллов (смертельное). Шкала AIS периодически пересматривается и обновляется Ассоциацией по развитию автомобильной медицины, последнее ее обновление опубликовано в 2015 г. и включает коды для 2006 повреждений. Легкое повреждение по данной шкале оценивается в 1 балл, повреждение средней тяжести — в 2 балла, серьезное повреждение (тяжелое, без риска летального исхода) — 3 балла, тяжелое повреждение (с риском летального исхода) — 4 балла, критическое повреждение — 5 баллов, повреждение не совместимое с жизнью — 6 баллов [5].

Согласно методике оценки тяжести повреждений по шкале AIS, оценивается только одно наиболее тяжелое из имеющихся у пострадавшего повреждений [6]. Такой подход негативно отражается на точности и объективности оценки тяжести множественной и сочетанной травм. К недостаткам шкалы AIS также можно отнести субъективный подход (экспертная оценка специалистами) в ее разработке.

Шкала AIS является методом описания повреждений, основанным на большой базе эмпирического материала, но она не предназначена для клинического применения, в том числе и для прогнозирования исхода травмы, однако коды AIS используется во многих других методах оценки тяжести травм [6].

Шкала тяжести повреждения (Injury Severity Score — ISS)

Шкала ISS, предложенная в 1974 г., использует коды шкалы AIS для оценки тяжести повреждений. Тело человека, согласно шкале, делится на 6 анатомических единиц (голова и шея, лицо, грудь, живот, конечности и внешний покров). В оценку включается только одно повреждение (наиболее тяжелое) в пределах одной анатомической единицы, в сумме не больше трех повреждений в разных анатомических единицах. Оценка производится суммированием квадратов кодов повреждений по шкале AIS. Тяжесть повреждений по шкале ISS имеет сумму баллов от 1 до 75. При тяжести повреждения по шкале AIS в 6 баллов (повреждение не совместимое с жизнью) ему присваивается 75 баллов в шкале ISS [7].

Шкала ISS нашла широкое применение в клинической практике и остается по сей день одной из наиболее распространенных шкал оценки тяжести повреждений, построенных по анатомическому принципу. Шкала также используется как метод классификации повреждений в Северной Америке и Западной Европе. Классификация тяжести повреждений по данной шкале производится следующим образом: легкое повреждение — при сумме баллов от 1 до 8; повреждение средней тяжести — от 9 до 15; серьезное повреждение (тяжелое, с низким риском летального исхода) — от 16 до 24; тяжелое повреждение (с риском летального исхода) — от 25 до 49; критическое повреждение — от 50 до 74; смертельное повреждение (смерть в момент травмы) — 75 баллов. Также в литературных источниках можно встретить и другие варианты интерпретации тяжести повреждений по шкале ISS [3, 7, 8].

Значимым преимуществом шкалы ISS при оценке тяжести ЧЛТ является выделение мозгового и лицевого отделов черепа как отдельных анатомических единиц, что позволяет включить в оценку повреждения как мозгового, так и лицевого отделов черепа.

D.K. Chien et al. (2016) сравнивали ценность методов оценки тяжести травм AIS, ISS и шкалы комы Глазго (ШКГ) в прогнозировании сроков утраты трудоспособности и восстановления на прежней должности после получения черепно-мозговой травмы (ЧМТ). В исследование включены 207 пострадавших возрастом <65 лет. Среди трех исследуемых шкал шкала ISS оказалась наиболее эффективной для решения данной задачи [9].

S.M. Galvagno et al. (2019) проводили исследование по сравнению ценности методов оценки тяжести травм ISS, RTS и шкалы MGAP (Mechanism, Glasgow Coma Scale, Age, and Arterial Pressure) в прогнозировании летального исхода сочетанной травмы. Исследование основывалось на данных историй болезни 43 082 пострадавших. Авторы выявили наличие слабой обратной корреляции ($= -0,29$) между показателями шкал RTS и ISS, а также между показателями шкал MGAP и ISS ($= -0,28$). По точности прогнозирования летального исхода шкала ISS продемонстрировала меньшие чувствительность и специфичность, чем шкала MGAP [10].

К недостаткам шкалы ISS можно отнести возможное занижение тяжести повреждений в результате ограничения числа включенных в оценку повреждений. Это может произойти при наличии у пострадавшего более одного тяжелого повреждения в пределах одной анатомической едини-

цы или при наличии у него более трех тяжелых повреждений [3].

Новая шкала тяжести повреждения (New Injury Severity Score — NISS)

Оценка по шкале NISS проводится аналогичным образом, как по шкале ISS, однако шкала NISS, в отличие от шкалы ISS, не разделяет тело пострадавшего на анатомические единицы и не придает значения локализации повреждений, а включает в оценку 3 самые тяжелые [11].

Мотивацией для развития данной шкалы послужили вышеупомянутые недостатки шкалы ISS, выявленные при оценке тяжести множественной или сочетанной травм. Включение в оценку трех самых тяжелых повреждений без ограничения числа учитываемых повреждений относительно их анатомического распределения (в шкале ISS учитывается только одно повреждение в одной анатомической области) благоприятно отразилось на точности шкалы [3]. В то же время ограничение числа учитываемых повреждений тремя является явным недостатком, который может снижать ее точность. К примеру, если у пострадавшего имеются 4 одинаковых по тяжести повреждения, то тяжесть одного повреждения не учитывается, хотя оно может оказать влияние на исход травмы или даже определить его.

Н.О. Eid et al. (2015) изучали прогностическую ценность шкал ISS и NISS, ШКТГ, показателей артериального давления при поступлении у 2573 пострадавших. Авторы установили превосходство шкалы NISS над ISS в прогнозировании летального исхода у пострадавших с тупой травмой [12].

В другом исследовании В.Р. Smith et al. (2015) провели сравнительный анализ прогностической ценности шкал ISS и NISS у 256 пострадавших с проникающей травмой. Средняя тяжесть повреждений по шкале ISS составила 14 баллов, по шкале NISS — 21, что указывает на занижение тяжести повреждений при использовании шкалы ISS у пострадавших с проникающей травмой. Шкала NISS оказалась более эффективной для прогнозирования летального исхода и вероятности развития осложнений у данной категории пострадавших [13].

Повреждения челюстно-лицевой области (ЧЛО) оцениваются по шкале AIS в 1 (легкое повреждение) или 2 балла (повреждение средней степени тяжести). При наличии у пострадавшего, наряду с повреждениями ЧЛО, трех повреждений с кодами по AIS >2 баллов шкала NISS вовсе не оценивает тяжесть повреждения ЧЛО.

Шкала оценки тяжести повреждений на основе международной классификации болезни (International Classification of Disease — based ISS «ICISS»)

В шкале ICISS используется коэффициент выживания (survival risk ratios — SRR) для каждого конкретного повреждения. Коэффициент выживания представляет собой результат деления числа пострадавших, выживших при конкретном повреждении, на общее число пострадавших с тем же повреждением. Коэффициент выживания вычисляется для всех повреждений, имеющих в международной классификации болезней. Оценка тяжести при множественной и сочетанной травме производится путем суммирования коэффициентов выживания для всех имеющихся повреждений.

Шкала ICISS была представлена как единый международный метод оценки тяжести повреждений, который для достижения данного статуса использует терминологию международной классификации болезней. Важное преимущество шкалы ICISS связано с тем, что шкала учитывает все имеющиеся у пострадавшего повреждения независимо от их количества или локализации, что, несомненно, повышает ее точность [14, 15].

Следует отметить эмпирический подход в разработке шкалы ICISS. Коэффициент выживания для каждого повреждения вычислялся после ретроспективного анализа историй болезни. Такой эмпирический подход, в отличие от метода экспертной оценки специалистами, используемого при разработке шкалы AIS, характеризуется высокой точностью и объективностью.

В связи с большой разновидностью видов и локализаций травм, включенных в международную классификацию болезней, вычисление тяжести травм с использованием шкалы ICISS или других методов оценки тяжести, основанных на международной классификации болезней, представляется очень сложной задачей без использования компьютерного программного обеспечения [16].

Использование терминологии международной классификации болезней в шкале ICISS диктует необходимость пересмотра и дополнения данной шкалы при изменении международной классификации болезней. Также следует отметить, что коэффициент выживания для определенного повреждения может отличаться в зависимости от уровня развития здравоохранения в каждом государстве и даже от уровня оснащенности медицинских учреждений и квалификации медицинского персонала.

В настоящее время существуют разные версии шкалы ICISS с разными коэффициентами выжи-

вания. Например, шкала ICISS с коэффициентами выживания, разработанными в Австралии или Новой Зеландии. Также существует версия шкалы ICISS, созданная на основе международной базы коэффициентов выживания. А. Claeson et al. (2018) изучали эффективность различных версий шкалы ICISS в прогнозировании летального исхода сочетанных травм. Авторы использовали базы коэффициентов выживания, разработанных в развитых европейских государствах, Австралии и Новой Зеландии. В исследование были включены 16047 пострадавших, госпитализированных в городские стационары Индии. Ни одна из исследуемых версий шкалы ICISS не показала хорошую прогностическую ценность [17].

Существуют также различные методы вычисления тяжести травм по шкале ICISS. Ее можно вычислить на основе коэффициента выживания одного наиболее тяжелого и жизнеугрожающего повреждения или на основе суммы коэффициентов выживания для всех имеющихся у пострадавшего повреждений. М. Gagne et al. (2017) при сравнении эффективности разных моделей вычисления тяжести по шкале ICISS установили, что модель учета коэффициентов выживания для всех повреждений является наиболее точной. Данная модель вычисления наиболее эффективна при прогнозировании летального исхода и необходимости госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии у пострадавших с ЧМТ [18].

С. J. Allen et al. (2016) проводили сравнительное исследование прогностической ценности шкал ISS, RTS, TRISS, ICISS и ШКГ у пострадавших детского возраста. Исследование основывалось на данных историй болезни 1935 пострадавших с проникающими и тупыми травмами. Независимыми предикторами летального исхода травм оказались шкала ISS и ШКГ, а шкала ICISS показала наименьшую эффективность среди исследуемых шкал [19].

Шкала тяжести повреждения военно-полевой хирургии — Повреждение (механическая травма) — ВПХ-П «МТ»

Шкала ВПХ-П «МТ» является частью системы оценки тяжести военно-полевой хирургии, состоящей из 10 шкал, предназначенных для решения различных задач комплексного лечения пострадавших с огнестрельными и механическими повреждениями. Система оценки тяжести травм ВПХ нашла большое признание в клинической практике в России. На сегодняшний день она остается одним из наиболее распространенных методов оценки тяжести травм [20].

Оценка по шкале ВПХ-П «МТ» производится путем суммирования кодов их тяжести. В шкалу включены 84 повреждения, среди которых 12 в области головы. Основная часть повреждений головы, включенных в шкалу, приходится на мозговой отдел черепа (9 повреждений) в связи с их весовым значением в определении тяжести травмы по сравнению с повреждениями ЧЛО. Что касается повреждений ЧЛО, шкала включает коды тяжести для переломов костей носа и переломов верхней и нижней челюстей. В шкале также имеются коды для тяжести ран мягких тканей головы, однако отсутствует код тяжести перелома скуловой кости (табл. 2) [20].

Интерпретация суммы баллов по шкале ВПХ-П «МТ» в качественную форму описания тяжести производится следующим образом: при сумме баллов <0,5 — легкое повреждение; при сумме баллов в интервале 0,5–0,99 — средней степени тяжести; при сумме баллов в интервале 1–12 — тяжелое; при сумме баллов >12 — крайне тяжелое повреждение [20].

Шкала тяжести лицевых повреждений (Facial Injury Severity Scale — FISS)

Шкала FISS разработана в 2006 г. и предназначена для оценки тяжести изолированных лицевых повреждений. Критериями тяжести по-

Таблица 2. Шкала тяжести повреждений военно-полевой хирургии — ВПХ-П «МТ». Голова
Table 2. Field surgery scale «MT» Golova [“mechanical trauma” Head]

Вид повреждения	Баллы	Вид повреждения	Баллы
Раны мягких тканей головы	0,05	Закрытые переломы костей носа	0,2
Сотрясение головного мозга	0,2	Переломы челюстей	0,3
Ушиб головного мозга легкой степени тяжести	0,3	Ушиб головного мозга средней степени тяжести с переломами свода черепа	0,5
Ушиб головного мозга средней степени тяжести с закрытыми переломами свода и основания черепа	0,6	Ушиб головного мозга средней степени тяжести с закрытыми переломами свода и основания черепа	2,0
Сдавление головного мозга на фоне нетяжелых ушибов	7,0	Тяжелый ушиб головного мозга с повреждением верхних отделов ствола	12,0
Сдавление головного мозга на фоне тяжелых ушибов	18,0	Тяжелый ушиб головного мозга с повреждением нижних отделов ствола	19,0

вреждения, согласно данной шкале, являются стоимость лечения и длительность госпитализации пострадавших. Авторы шкалы FISS утверждают, что она предназначена не для клинического применения, а для оценки финансовых затрат на лечение пострадавших [21].

Шкала включает 14 наименований, 13 из них представляют переломы костей лица в трех отделах (верхний, средний и нижний). В нижнем отделе: перелом зубов, альвеолярной части нижней челюсти оцениваются в 1 балл; каждый перелом нижней челюсти (кроме перелома мышечного или венечного отростков) — 2 балла; каждый перелом мышечного или венечного отростков — 1 балл. В среднем отделе: перелом зубов, альвеолярного отростка верхней челюсти оцениваются в 1 балл; перелом верхней челюсти по нижнему типу — 2 балла; перелом верхней челюсти по среднему типу — 4 балла; перелом верхней челюсти по верхнему типу — 6 баллов, при одностороннем переломе верхней челюсти количество баллов делятся на 2; перелом назоорбито-этмоидального комплекса — 3 балла; перелом скуло-верхнечелюстного комплекса — 1 балл; перелом костей носа — 1 балл. В верхнем отделе: перелом верхней стенки глазницы, верхне-глазничного края оцениваются в 1 балл; перелом передней стенки лобной пазухи без смещения отломков — 1 балл, со смещением отломков — 5 баллов. Шкала также включает код тяжести для ран мягких тканей лица суммарной длиной >10 см (оценивается в 1 балл). При суммарной длине ран <10 см их тяжесть не учитываются. Также не включаются в оценку дефекты мягких тканей лица [21]. Следует отметить, что шкала не имеет категориального разделения травм в зависимости от общей суммы баллов, а интерпретация тяжести основана на оценке силы корреляции суммы баллов и показателей стоимости и длительности лечения пострадавших.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ТРАВМ ПО ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМУ ПРИНЦИПУ

Шкала комы Глазго (Glasgow Coma Scale — GCS)

Шкала комы Глазго (Glasgow Coma Scale — GCS) разработана в 1974 г. в университете Глазго (Шотландия), она является первым методом количественной оценки тяжести ЧМТ. Критерием тяжести ЧМТ по данной шкале является степень нарушения сознания пострадавшего. Уровень сознания определяется на основе балльной оценки трех переменных: открывание глаз (1–4 балла), двигательная реакция (1–6 баллов) и речевая реакция (1–5 баллов) [22–24].

Параметр «открывания глаз» оценивается следующим образом: пострадавший открывает глаза самопроизвольно или наблюдает за окружающими — 4 балла; открывает глаза в ответ на голос — 3 балла; открывает глаза при болевых раздражениях — 2 балла; пострадавший не открывает глаза — 1 балл. Оценка параметра «речевая реакция» производится следующим образом: пострадавший ориентирован — 5 баллов; пострадавший произносит бессвязную речь — 4 балла; произносит отдельные слова (не фразы) — 3 балла; пострадавший издает звуки — 2 балла; речевая реакция отсутствует — 1 балл. В случае если пострадавший выполняет движения по голосовой команде, то параметр «двигательная реакция» оценивается в 6 баллов; пострадавший совершает локализованное движение в попытке избежать боли — в 5 баллов; не локализует боль, совершает бессмысленное движение в попытке ее избежать — 4 балла; болевое раздражение вызывает патологическое сгибание — 3 балла; болевое раздражение вызывает патологическое разгибание — 2 балла; двигательная реакция отсутствует — 1 балл. Максимальная сумма баллов составляет 15, минимальная — 3 балла. В отличие от большинства методов оценки тяжести травм, связь суммы баллов по ШКГ и тяжести ЧМТ обратная [22–24].

Некоторые авторы утверждают, что критерий двигательной реакции, используемый в шкале, обеспечивает аналогичную точность оценки уровня сознания, как и сама шкала [25].

К недостаткам ШКГ можно отнести субъективную методику оценки. Ответные реакции пострадавшего (открывание глаз, двигательная и речевая реакции) могут быть оценены по-разному разными специалистами. К тому же уровень сознания у пострадавшего при поступлении не всегда точно отражает тяжесть ЧМТ. Сознание у пострадавшего может быть нарушено в результате алкогольного опьянения или отравления наркотиками.

В.Е. Bledsoe et al. (2015) проводили исследование по изучению влияния субъективности на точность оценки сознания по ШКГ. С этой целью авторы осуществили видеосъемку процедуры оценки сознания с использованием данной шкалы у 10 пострадавших. Впоследствии проводилась экспертная оценка уровня сознания двумя нейрохирургами. Уровень сознания был оценен 217 сотрудниками службы медицинской помощи. Полученные результаты сравнивались с результатами экспертной оценки. Только 33,1% ответов сотрудников службы скорой помощи совпали с результатами экспертной оценки. Наиболее точно из трех параметров ШКГ оценивалась

речевая реакция (ответы совпали в 69,2% случаев), на втором месте оказался параметр «открытие глаз» (ответы совпали в 61,2% случаев), на третьем — «двигательная реакция» (ответы совпали в 59,8% случаев). Результаты исследования подчеркивают высокий уровень субъективности методики оценки в данной шкале [26].

Валидность ШКГ специалистами оценивается неоднозначно. В одном исследовании S. Yousefzadeh-Chabok et al. (2016) сравнили ценность ШКГ и шкалы ISS в прогнозировании летального исхода у пострадавших детского возраста. ШКГ оказалась более эффективной, чем шкала ISS. При сумме баллов ≤ 8 , чувствительность у ШКГ составила 98,4%, специфичность — 92,3%. При сумме баллов $\geq 16,5$ чувствительность у шкалы ISS достигла 92,5%, специфичность — 62% [27].

В другом исследовании A. Nik et al. (2018) изучали прогностическую ценность ШКГ и шкалы APACHE II у пострадавших с ЧМТ. Эффективность шкалы APACHE II в прогнозировании летального исхода у пострадавших данной категории незначительно превысила эффективность ШКГ. Площадь чувствительности и специфичности под кривой рабочей характеристики приемника (ROC — receiver operating characteristic) составила 0,81 у ШКГ и 0,83 у шкалы APACHE II. Тем не менее авторы рекомендуют использовать ШКГ для решения задачи первоначального прогнозирования летального исхода в связи с низкими финансовыми и временными затратами при ее использовании [28].

В третьем исследовании E. Sepahvand et al. (2016) сравнили эффективность ШКГ и шкалы полной схемы неотзывчивости (Full Outline of UnResponsiveness Scale — FOUR) в прогнозировании ближайших исходов лечения пострадавших с тяжелой ЧМТ. Шкала FOUR, так же как и ШКГ, предназначена для оценки уровня сознания пострадавших и использует следующие параметры для оценки сознания: открывание глаз, мозговые рефлексы, характер дыхания и двигательная реакция. Обе шкалы оказались эффективными для решения задачи прогнозирования ближайших исходов травмы, однако шкала FOUR превосходила ШКГ по точности. Площадь чувствительности и специфичности под кривой рабочей характеристики приемника (ROC) составила 0,96 у шкалы FOUR и 0,92 у ШКГ [29].

Пересмотренная шкала тяжести травмы (Revized Trauma Score — RTS)

Шкала RTS разработана в 1989 г. и является одним из наиболее распространенных методов догоспитальной оценки тяжести травм и сор-

тировки пострадавших, используемых в США и европейских странах. Шкала RTS включает 3 переменные: уровень сознания по ШКГ, число дыхательных движений и уровень систолического артериального давления [30, 31].

При сумме баллов по ШКГ от 13 до 15 данный параметр оценивается в 4 балла по шкале RTS; при сумме баллов от 9 до 12 по ШКГ — в 3 балла; от 6 до 8 баллов по ШКГ — 2 в балла; при сумме баллов от 4 до 5 баллов по ШКГ — в 1 балл; при уровне сознания в 3 балла по ШКГ данный параметр оценивается в 0 баллов. Вторым параметром, используемым в шкале RTS, — «систолическое артериальное давление» оценивается следующим образом: при систолическом АД > 89 мм рт. ст. — 4 балла; при 76–89 мм рт. ст. — 3 балла; 50–75 мм рт. ст. — 2 балла; 1–49 мм рт. ст. — 1 балл; систолическое АД не определяется — 0 баллов. Третий параметр — «число дыхательных движений» оценивается следующим образом: при ЧДД в минуту от 10 до 29 — 4 балла; > 29 в минуту — 3 балла; 6–9 в минуту — 2 балла; 1–5 в минуту — 1 балл; при отсутствии дыхательных движений — 0 баллов [30, 31].

Было предложено 2 варианта данной шкалы: сортировочный (Triage revized Trauma Score) и основной (для оценки вероятности выживания). В сортировочном варианте оценка производится простым суммированием полученных баллов, в основном варианте — на основе уравнения логистической регрессии. Методика вычисления по шкале RTS описана ниже [30].

Формула для оценки вероятности выживания по шкале RTS:

$$\text{Вероятность выживания} = \frac{1}{1 + e^{-A}}.$$

А вычисляется по формуле:

$$A = A_0 + A_1 (\text{ШКГ}) + A_2 (\text{систолическое АД}) + A_3 (\text{ЧДД}),$$

где:

- A_0 – A_3 — коэффициенты уравнения логистической регрессии ($A_0 = -3,5718$; $A_1 = 0,9368$; $A_2 = 0,7326$; $A_3 = 0,2908$);
- ШКГ — количество баллов по шкале RTS за состояние сознания по ШКГ;
- систолическое АД — количество баллов по шкале RTS за уровень систолического АД;
- ЧДД — количество баллов по шкале RTS за число дыхательных движений.

A. Tito et al. (2018) изучали показатели шкалы RTS у пострадавших с ЧМТ относительно объема образующихся внутричерепных гематом. Внутричерепные гематомы по объему были

разделены на 2 группы. Первая группа — внутричерепные гематомы малого объема — включает эпидуральные, внутримозговые гематомы объемом <30 мм и субдуральные гематомы <10 мм. Вторая группа — внутричерепные гематомы большого объема — включает эпидуральные, внутримозговые гематомы объемом ≥30 мм и субдуральные гематомы ≥10 мм. Показатели шкалы RTS значимо отличались в первой и второй группах. В первой группе сумма баллов шкалы RTS составила $11,40 \pm 0,74$. Во второй группе данный показатель составил $10,13 \pm 1,54$ балла, что свидетельствует о большей тяжести общего состояния у пострадавших второй группы [32].

J. H. Jeong et al. (2017) сравнили прогностическую ценность шкал MGAP (mechanism, Glasgow Coma scale, age, and arterial pressure — MGAP), шкалы GAP (Glasgow Coma Scale, age, and systolic arterial pressure — GAP) и шкалы RTS. В исследование были включены данные историй болезни 3106 пострадавших с сочетанной травмой. Результаты исследования показали, что шкала RTS является эффективной для прогнозирования госпитальной летальности пострадавших, однако она уступает шкалам MGAP и GAP по точности [33].

Шкала оценки острого физиологического и хронического состояния здоровья (Acute physiology & chronic health evaluation — APACHE)

Метод APACHE разработан в 1981 г. и подвергался модификациям 4 раза, последняя из которых была в 2006 г. Второй модифицированный вариант шкалы стал наиболее распространенным. Шкала APACHE II включает 12 физиологических параметров. Точность оценки при сочетанной ЧМТ повышается за счет включения в шкалу оценку уровня сознания [34–36].

В шкале APACHE II оцениваются следующие параметры: частота сердечных сокращений, артериальное давление, уровень сознания по ШКГ, частота дыхательных движений, парциальное давление кислорода в крови (P_{aO_2}), количество лейкоцитов, гематокрит, натрий и калий крови, pH крови, креатинин плазмы и ректальная температура. Каждый из этих параметров оценивается баллами от 0 до 4-х, результат оценки данных физиологических параметров называют счетом острого физиологического состояния (Acute Physiology Score — APS). Дополнительные баллы могут быть добавлены к общей сумме при наличии у пострадавшего хронических заболеваний (при наличии или отсутствии необходимости в проведении экстренных или плановых оперативных вмешательств по лечению этих

заболеваний — до 5 баллов), а также при пожилом возрасте пострадавшего — до 6 баллов. Максимальное возможное количество баллов по шкале APACHE II составляет 71 балл. Методика вычисления по шкале APACHE II описана ниже [34].

Подсчет по шкале APACHE II = A+ B+ C,

где:

- A — баллы за острое физиологическое состояние (APS);
- B — баллы за возраст;
- C — баллы за сопутствующие заболевания.

К недостаткам метода APACHE можно отнести то, что оценка выполняется через 24 ч после поступления пострадавшего в ОРИТ, после выполнения реанимационной и противошоковой терапии и достижения относительной стабилизации общего состояния пострадавшего. К тому же метод APACHE является универсальным методом оценки тяжести общего состояния пациентов, а не специфичным для пострадавших с травмой.

Специалисты представляют разные данные о валидности шкал APACHE. S. Trancă et al. (2016) изучали ценность шкал APACHE II, ISS, шкалы последовательной оценки органной недостаточности (The Sequential Organ Failure Assessment — SOFA) и шкалы RTS в прогнозировании развития инфекционных осложнений и сепсиса у пострадавших с политравмой. Все исследуемые шкалы оказались эффективными для прогнозирования как инфекционных осложнений, так и летального исхода травм. Инфекционные осложнения не наблюдались у пострадавших с тяжестью общего состояния по шкале APACHE II ≤5. Септическая инфекция наблюдалась у 16% пострадавших с показателем тяжести по шкале APACHE II в интервале 5–10 баллов. При тяжести общего состояния ≥11 баллов по шкале APACHE II инфекционные осложнения и сепсис отмечены у 51% пострадавших [37].

M. Korkmaz Toker et al. (2019) сравнили шкалы APACHE IV и шкалы упрощенной оценки острых физиологических нарушений (Simplified Acute Physiology Score — SAPS III) по точности прогнозирования госпитальной летальности пострадавших с политравмой. Шкала SAPS III оказалась более эффективной, чем шкала APACHE IV. Площадь чувствительности и специфичности под кривой рабочей характеристики приемника (ROC) составила 0,93 для шкалы SAPS III и 0,87 для шкалы APACHE IV [38].

В другом исследовании A. Agarwal et al. (2015) сравнили прогностическую ценность шкал

APACHE II и TRISS у пострадавших с политравмой. Показатели шкалы APACHE II через 24 ч после поступления оказались более эффективными для прогнозирования летального исхода политравм, чем показатели шкалы TRISS. Чувствительность и специфичность шкалы APACHE II составили 90,91 и 72,50 соответственно, для шкалы TRISS — 83,64 и 77,50. Показатели шкалы APACHE II на момент поступления оказались наименее эффективными для решения данной задачи [39].

ИНДЕКС СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ (ИСЧМТ)

ИСЧМТ был разработан в 2007 г. Тяжесть ЧМТ, согласно индексу, оценивается на основе двух параметров: состояние сознания пострадавшего при поступлении и степень выраженности артериальной гипотензии [40].

Оценка сознания в этом индексе напоминает методику, используемую в ШКГ. Уровень сознания определяется на основе трех клинических признаков: речевой контакт, реакция на болевые раздражения и витальные функции. Речевой контакт оценивается следующим образом: если пострадавший не отвечает — 0 баллов, пострадавший дает неправильные замедленные ответы — 1 балл, пострадавший дает правильные, но замедленные ответы — 2 балла, ответы правильные и не замедленные — 3 балла. Реакция на болевые раздражения оценивается следующим образом: при отсутствии реакции на боль — 0 баллов, если реакция на болевые раздражения положительная, но пострадавший не локализует ее — 1 балл, пострадавший локализует болевые раздражения — 2 балла. При отсутствии нарушения витальных функций к общей сумме баллов добавляется 1 балл, при их наличии — баллы не добавляются.

Сумма баллов, таким образом, находится в диапазоне от 1 до 6. На основе данной оценки авторы выделяют 7 степеней расстройства сознания: 6 баллов — ясное сознание, 5 — умеренное оглушение, 4 — глубокое оглушение, 3 — сопор, 2 — умеренная кома, 1 — глубокая кома и 0 — терминальная кома.

Второй параметр, необходимый для вычисления ИСЧМТ, — это степень выраженности арте-

риальной гипотензии. Артериальная гипотензия в 85–95 мм рт. ст. оценивается в 1 балл, 70–84 мм рт. ст. — 2 балла, <70 мм рт. ст. — 3 балла. Для вычисления ИСЧМТ необходимо вычитать баллы, полученные при оценке артериальной гипотензии, из общей суммы баллов, полученной при оценке сознания.

ИСЧМТ имеет значения от –3 до 6. Он вычисляется при поступлении пострадавших в приемный покой и позволяет осуществить их сортировку и прогнозировать возможную летальность. Данный индекс не предназначен для решения других задач оценки тяжести травм, в том числе задачи мониторинга общего состояния пострадавших. Вероятность летальности у пострадавших на основе ИСЧМТ представлена в табл. 3 [40].

Метод оценки тяжести общего состояния пострадавших в военно-полевой хирургии (ВПХ)

Включает в себя 3 шкалы для оценки тяжести общего состояния пострадавших при поступлении и в динамике лечения. Шкала «ВПХ — Состояние» при поступлении включает 12 параметров. Шкала «ВПХ — Состояние госпитальное» используется для мониторинга общего состояния в лечебных учреждениях среднего уровня и включает 17 параметров. Шкала «ВПХ — состояние специализированное» используется для мониторинга общего состояния в специализированных лечебных учреждениях и включает 23 параметра [2, 20].

Шкала оценки тяжести при поступлении включает следующие параметры: ориентировочная величина кровопотери (от 1 до 9 баллов), речевой контакт (1–6 баллов), реакция на боль (1–6 баллов), цвет кожного покрова (1–7 баллов), аускультативные изменения в легких (1–7 баллов), характер внешнего дыхания (1–8 баллов), роговичный или зрачковый рефлекс (1–8 баллов), величина зрачков (1–6 баллов), характер пульса (1–8 баллов), частота пульса (1–9 баллов), шумы кишечной перистальтики (1–5 баллов) и систолическое артериальное давление (1–8 баллов) [1, 2, 20].

Шкала оценки тяжести «состояние госпитальное» включает следующие параметры: состояние

Таблица 3. Риск летальности в соответствии с ИСЧМТ

Table 3. Mortality risk according to the Combined Traumatic Brain Injury Index

ИСЧМТ	6	5	4	3	2
Летальность	0,34%	1,7%	15,8%	26,7%	64,7%
ИСЧМТ	1	0	-1	-2	-3
Летальность	74,1%	87,5%	100%	100%	100%

сознания (от 1 до 9 баллов), характер внешнего дыхания (1–9 баллов), аускультативные изменения в легких (1–6 баллов), характер пульса (1–6 баллов), частота пульса (1–9 баллов), шумы кишечной перистальтики (1–5 баллов), систолическое артериальное давление (1–9 баллов), суточный диурез (1–5 баллов), температура тела (1–3 балла), эритроциты крови (1–4 балла), лейкоциты крови (1–4 балла), палочкоядерные лейкоциты (1–4 балла), общий белок (1–3 балла), азот мочевины (1–3 балла), эритроциты мочи (1–3 балла), белок мочи (1–3 балла) [2, 20].

Шкала оценки тяжести «состояние специализированное» включает следующие параметры: состояние сознания (от 1 до 9 баллов), характер внешнего дыхания (1–9 баллов), соотношение парциального напряжения кислорода крови и фракции кислорода на вдохе P_aO_2/F_iO_2 (1–8 баллов), оксигемоглобин (1–9 баллов), напряжение углекислого газа крови (1–4 балла), характер пульса (1–6 баллов), частота пульса (1–9 баллов), систолическое артериальное давление (1–9 баллов), инотропная поддержка с применением дофамина (1–8 баллов), ударный индекс (1–5 баллов), эритроциты крови (1–9 баллов), фибриноген (1–3 балла), время свертывания (1–8 баллов), почасовой диурез (1–3 балла), креатинин (1–3 балла), мочевины (1–3 балла), общий билирубин (1–4 балла), шумы кишечной перистальтики (1–5 баллов), общий белок (1–5 баллов), средние молекулы, 245 и (или) 280 нм (показатель эндотоксикоза) (1–7 баллов), индекс интоксикации мочи (1–9 баллов), температура тела (1–3 балла), лейкоциты крови (1–4 балла), палочкоядерные лейкоциты (1–4 балла) и бактериемия (1–5 баллов) [1, 2, 20].

Оценка тяжести по каждой из этих трех шкал позволяет делать вывод об уровне компенсации общего состояния пострадавших (компенсированное, субкомпенсированное или декомпенсированное), что, в свою очередь, необходимо для принятия клинических решений [2, 20].

Некоторые исследователи указывают на субъективность отдельных параметров, включенных в шкалы оценки тяжести общего состояния ВПХ, например ориентировочной величины кровопотери и шума кишечной перистальтики. Шкала ВПХ–СП не оценивает уровень сознания, который отражает тяжесть ЧМТ [40].

КОМБИНИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ТРАВМ

Шкала тяжести травмы и повреждения (Trauma and Injury Severity Score — TRISS)

Шкала TRISS используется для оценки вероятности выживания пострадавших. Шкала использует следующие параметры: тяжесть повреждений по шкале ISS, тяжесть общего состояния по шкале RTS и возраст пострадавшего. Оценка производится с применением уравнения логистической регрессии. Методика вычисления вероятности выживания представлена ниже [41, 42].

Формула для оценки вероятности выживания по шкале TRISS:

$$\text{Вероятность выживания} = \frac{1}{1 + e^{-b}}$$

в вычисляется по формуле:

$$b = b_0 + b_1 (\text{RTS}) + b_2 (\text{ISS}) + b_3 (\text{ИБ}),$$

где:

- b_0 – b_3 — коэффициенты уравнения логистической регрессии;
- RTS — сумма баллов по шкале RTS;
- ISS — сумма баллов по шкале ISS;
- ИБ — индекс возраста.

Если возраст пострадавшего <54 года, то индекс возраста равен 0. При возрасте пострадавшего ≥54 года, индекс возраста равен 1. Коэффициенты b_0 , b_1 , b_2 и b_3 отличаются в зависимости от характера травмы (проникающая или тупая). Коэффициенты b_0 – b_3 представлены в таблице 4 [42, 43].

S. Yousefzadeh-Chabok et al. (2016) проводили исследование по сравнению ценности шкал ISS, RTS и TRISS в прогнозировании летального исхода у пострадавших пожилого возраста. В исследование включены 352 пострадавших со средним возрастом 71,5 лет, смертность среди пострадавших составила 13,9%. Шкала TRISS обладала наибольшей точностью среди трех рассматриваемых методов. Ее чувствительность составила 95%, а специфичность 72% [44]. В другом исследовании шкала TRISS оказалась более точной при оценке вероятности выживания у пострадавших пожилого возраста (≥65 лет), чем шкала гериатрической оценки исхода травмы (Geriatric Trauma Outcome Score — GTOS) [45].

Таблица 4. Коэффициенты (b) для вычисления вероятности выживания по шкале TRISS

Table 4. Coefficients (b) for survival probability estimation in the TRISS model

Характер травмы	b0	b1	b2	b3
Проникающая травма	-2,5355	0,9934	-0,0651	-1,136
Тупая травма	-0,4499	0,8085	-0,0835	-1,743

C.O. Valderrama-Molina et al. (2017) сравнили шкалы TRISS, ISS, NISS и RTS по точности прогнозирования летального исхода у пострадавших с политравмой. Шкалы оказались эффективными для решения данной задачи, причем шкала RTS была наиболее точной среди них [46].

P. Bouzat et al. (2016) изучали прогностическую ценность шкал TRISS, MGAP и сортировочной шкалы RTS. Оценка по шкале MGAP и по сортировочной шкале RTS проводилась догоспитально, по шкале TRISS — после поступления пострадавшего в приемное отделение. Шкала TRISS оказалась наиболее точной при прогнозировании госпитальной летальности. При показателе TRISS < 0,91 чувствительность прогноза составила 87%. Авторы рекомендуют использовать шкалу TRISS для оценки вероятности выживания на госпитальном этапе оказания медицинской помощи, а шкалу MGAP — на догоспитальном [47].

Проблемы оценки тяжести множественной и сочетанной травмы, имеющиеся в шкале ISS, есть и в шкале TRISS. Также следует отметить, что шкалу TRISS и все методы, использующие ШКГ для оценки уровня сознания, нельзя использовать после проведения интубации, которая исключает возможность оценки речевой реакции.

Шкала характеристики тяжести травм (A Severity Characterization Of Trauma — ASCOT)

Шкала ASCOT разработана в 1990 г. как обновление шкалы TRISS. Она включает следующие параметры: тяжесть повреждения по шкале анатомического профиля (Anatomic profile — AP), уровень сознания по ШКГ, частота дыхательных движений, уровень систолического артериального давления и возраст пострадавшего. Оценка производится с применением модели логистической регрессии [43, 48].

Анатомический профиль использует коды повреждений шкалы AIS. Тяжесть повреждений согласно анатомическому профилю вычисляется на основе следующих четырех компонентов: компонент А — повреждения в области головы и спинного мозга; компонент В — повреждения шеи и грудной клетки; компонент С — все оставшиеся тяжелые повреждения; компонент D —

все легкие и средние по тяжести повреждения. Однако из-за отсутствия влияния компонента D на окончательную оценку тяжести повреждения разработчики шкалы ASCOT решили его исключить. Методика оценки заключается в суммировании квадратов данных трех компонентов [43, 45].

Возраст пострадавшего, согласно шкале ASCOT, делится на 5 интервалов с соответствующими числами баллов. При возрасте от 0 до 54 лет — 0 баллов; 55–64 года — 1 балл; 65–74 года — 2 балла; 75–84 года — 3 балла; при возрасте пострадавшего >84 лет — 4 балла. Методика вычисления по шкале ASCOT представлена ниже [43, 45].

Формула для оценки вероятности выживания по шкале ASCOT:

$$\text{Вероятность выживания} = \frac{1}{1 + e^{-k}}$$

к вычисляется по формуле:

$$K = k_0 + k_1 (\text{ШКГ}) + k_2 (\text{систолическое АД}) + k_3 (\text{ЧДД}) + k_4 (A) + k_5 (B) + k_6 (C) + k_7 (IB),$$

где:

- k0–k7 — коэффициенты уравнения логистической регрессии;
- ШКГ — сумма баллов по шкале комы Глазго;
- Систолическое АД — систолическое артериальное давление;
- ЧДД — число дыхательных движений в минуту;
- A, B, C — сумма баллов по анатомическому профилю;
- IB — индекс возраста.

Коэффициенты уравнения логистической регрессии (k0–k7), также как в шкале TRISS (b0–b3), отличаются в зависимости от характера травмы (проникающая или тупая). Коэффициенты k0–k7 для проникающей и тупой травм представлены в таблице 5 [43, 45].

S.W. Lam et al. (2016) проводили исследование по изучению прогностической ценности шкал ASCOT и TRISS. Исследование включало данные историй болезни 3737 пострадавших с сочетанной травмой возрастом старше 15 лет. Результаты исследования показали, что шкала TRISS является более эффективной и точной для прогнозирования госпитальной летальности пострадавших, чем шкала ASCOT, несмотря на использование во второй анатомического про-

Таблица 5. Коэффициенты (k) для вычисления вероятности выживания по шкале ASCOT
Table 5. Coefficients (k) for survival probability estimation in the ASCOT model

Характер травмы	k0	k1	k2	k3	k4	k5	k6	k7
Тупая травма	-1,157	0,770	0,658	0,281	-0,300	-0,196	-0,208	-0,635
Проникающая травма	-1,135	1,062	0,363	0,333	-0,370	-0,205	-0,318	-0,836

филя для оценки тяжести повреждений вместо шкалы ISS. Методика оценки у шкалы ASCOT оказалась более сложной, чем у шкалы TRISS, что критикуют клиницисты [43].

Что касается возможности применения шкалы ASCOT для оценки тяжести ЧЛТ, то поскольку разработчики шкалы исключили компонент D (легкие и средние по тяжести повреждения) из анатомического профиля, повреждения ЧЛО по этой шкале вовсе не учитываются. К тому же шкала ASCOT предназначена только для оценки вероятности выживания пострадавшего и непригодна для решения других задач оценки тяжести травм.

Шкала тяжести повреждений ЧЛО (Maxillofacial Injury Severity Score — MFISS)

Шкала MFISS разработана в 2006 г. для оценки тяжести изолированных повреждений ЧЛО. Оценка тяжести повреждений проводится с использованием кодов AIS (обновление 1990 г.) для трех наиболее тяжелых повреждений ЧЛО. Шкала также учитывает тяжесть следующих функциональных и эстетических нарушений: нарушение прикуса, ограничение открывания рта и выраженность деформации. Методика вычисления по шкале MFISS представлена ниже [21].

Формула для вычисления тяжести травм ЧЛО по шкале MFISS:

$$\text{MFISS} = (A1 + A2 + A3) \times (\text{НП} + \text{ОР} + \text{ДЧЛО}),$$

где:

- A1–A3 — коды трех наиболее тяжелых повреждений ЧЛО по шкале AIS;
- НП — выраженность нарушения прикуса;
- ОР — выраженность нарушения открывания рта;
- ДЧЛО — выраженность деформации ЧЛО.

Нарушение функции открывания рта оценивается согласно следующей градации: при максимальном открывании рта от 2 до 3,7 см — 1 балл; при максимальном открывании рта <2 см — 2 балла. Выраженность нарушения прикуса оценивается следующим образом: нарушение прикуса в пределах одной челюсти на протяжении менее 6 зубов — 1 балл; в пределах одной челюсти на протяжении более 6 зубов — 2 балла; нарушение прикуса в обеих челюстях — 3 балла [21].

Выраженность деформации ЧЛО оценивается с учетом следующих критериев: при наличии раны мягких тканей длиной <4 см без дефекта мягких тканей или при наличии перелома костей ЧЛО без смещения отломков — 1 балл; при наличии раны мягких тканей длиной >4 см, дефек-

та мягких тканей площадью <2 см², повреждения ветви лицевого нерва, перелома костей ЧЛО со смещением отломков или дефектом костной ткани протяженностью меньше половины левой или правой стороны челюсти — 2 балла; при наличии раны мягких тканей длиной >4 см с дефектом мягких тканей площадью >2 см², повреждения ствола лицевого нерва, дефекта костной ткани протяженностью больше половины левой или правой стороны челюсти или дефекта костной ткани в обеих челюстях — 3 балла [21].

Тяжесть травмы по шкале MFISS имеет высокую корреляцию с длительностью пребывания пострадавшего в стационаре и с объемом затрат на лечение. С. Chen et al. проводили сравнительный анализ уровня совпадения тяжести повреждений ЧЛО, определенной по шкалам NISS, MFISS и FISS, с экспертной оценкой тяжести этих повреждений. Экспертная оценка тяжести повреждений проводилась 35 специалистами по челюстно-лицевой хирургии. Наивысший уровень корреляции с экспертной оценкой показала шкала MFISS (= 0,8). Шкалы NISS и FISS показали схожий уровень корреляции с экспертной оценкой (0,71 и 0,7 соответственно) [21, 49]. Несмотря на эти результаты, шкала MFISS имеет существенный недостаток, связанный с тем, что она предназначена для оценки тяжести изолированной травмы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие большого количества разработанных методов оценки тяжести травм отражает объем выполненной работы в этом направлении. Большинство методов, предложенных за рубежом, используют коды шкалы AIS как стандарт для классификации повреждений по тяжести. На сегодняшний день отсутствует общепринятая система оценки тяжести сочетанной ЧЛТ. Оценка тяжести ЧМТ чаще всего проводится на основе степени нарушения сознания пострадавшего. Все разработанные шкалы оценки тяжести повреждений ЧЛО предназначены для изолированной травмы и чаще всего принимаются для решения задач прогнозирования объема финансовых затрат и длительности пребывания пострадавших в стационаре. Перечисленные нами методы имеют очевидные существенные недостатки, что оставляет вопрос оценки тяжести сочетанной ЧЛТ открытым.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this research.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мадай Д.Ю., Головкин К.П., Бадалов В.И., Мадай О.Д., Жирнова Н.А., Самохвалов И.М. Многоэтапное хирургическое лечение как резерв снижения летальности у пострадавших с сочетанием челюстно-лицевой и черепно-мозговой травм. *Скорая медицинская помощь*. 2016; 17(2): 33–41. DOI: 10.24884/2072-6716-2016-17-2-33-41
2. Гуманенко Е.К., Щербук Ю.А., Силуков М.Г., Головкин К.П., Мадай О.Д., Удальцова Н.А. и др. Биометрические аспекты лечения сочетанной травмы. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2018; 177(3): 25–30. DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-3-25-30
3. Селиверстов П.А., Шапкин Ю.Г. Оценка тяжести и прогнозирование исхода политравмы: современное состояние проблемы (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2017; 9 (2): 207–218. DOI: 10.17691/stm2017.9.2.25
4. Gangloff A. Safety in accidents: hugh dehaven and the development of crash injury studies. *Technology and Culture*. 2013; 54: 40–61. DOI: 10.1353/tech.2013.0029
5. Loftis K.L., Price J., Gillich P.J. Evolution of the abbreviated injury scale: 1990–2015. *Traffic. Inj. Prev.* 2018; 19(sup2): S109–S113. DOI: 10.1080/15389588.2018.1512747
6. Palmer C.S., Gabbe B.J., Cameron P.A. Defining major trauma using the 2008 Abbreviated Injury Scale. *Injury*. 2016; 47(1): 109–115. DOI: 10.1016/j.injury.2015.07.003
7. Kim Y.J. Injury severity scoring systems: a review of application to practice. *Nurs. Crit. Care*. 2012; 17(3): 138–150. DOI: 10.1111/j.1478-5153.2012.00498.x
8. Rozenfeld M., Radomislensky I., Freedman L., Givon A., Novikov I., Peleg K. ISS groups: are we speaking the same language? *Inj. Prev.* 2014; 20(5): 330–335. DOI: 10.1136/injuryprev-2013-04104
9. Chien D.K., Hwang H.F., Lin M.R. Injury severity measures for predicting return-to-work after a traumatic brain injury. *Accid. Anal. Prev.* 2017; 98: 101–107. DOI: 10.1016/j.aap.2016.09.025
10. Galvagno S.M. Jr, Massey M., Bouzat P., Vesselinov R., Levy M.J., Millin M.G., et al. Correlation Between the Revised Trauma Score and Injury Severity Score: Implications for Prehospital Trauma Triage. *Prehosp. Emerg. Care*. 2019; 23(2): 263–270. DOI: 10.1080/10903127.2018.1489019
11. Deng Q., Tang B., Xue C., Liu Y., Liu X., Lv Y., Zhang L. Comparison of the Ability to Predict Mortality between the Injury Severity Score and the New Injury Severity Score: A Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2016; 13(8): 825. DOI: 10.3390/ijerph13080825
12. Eid H.O., Abu-Zidan F.M. New Injury Severity Score is a better predictor of mortality for blunt trauma patients than the Injury Severity Score. *World J. Surg.* 2015; 39(1): 165–171. DOI: 10.1007/s00268-014-2745-2
13. Smith B.P., Goldberg A.J., Gaughan J.P., Seamon M.J. A comparison of Injury Severity Score and New Injury Severity Score after penetrating trauma: A prospective analysis. *J. Trauma. Acute Care. Surg.* 2015; 79(2): 269–274. DOI: 10.1097/TA.0000000000000753
14. Haas B., Xiong W., Brennan-Barnes M., Gomez D., Nathens A.B. Overcoming barriers to population-based injury research: development and validation of an ICD10-to-AIS algorithm. *Can. J. Surg.* 2012; 55(1): 21–26. DOI: 10.1503/cjs.017510
15. Hartensuer R., Nikolov B., Franz D., Weimann A., Raschke M., Juhra C. Comparison of ICD 10 and AIS with the Development of a Method for Automated Conversion. *Z. Orthop. Unfall.* 2015; 153(6): 607–612. DOI: 10.1055/s-0035-1546217
16. Clark D.E., Black A.W., Skavdahl D.H., Hallagan L.D. Open-access programs for injury categorization using ICD-9 or ICD-10. *Inj. Epidemiol.* 2018; 5(1): 11. DOI: 10.1186/s40621-018-0149-8
17. Claeson A., Sterner M., Attergrim J., Khajanchi M., Kumar V., Saha M.L., Gerdin Wärnberg M. Assessment of the predictive value of the International Classification of Diseases Injury Severity Score for trauma mortality in urban India. *J. Surg. Res.* 2018; 229: 357–364. DOI: 10.1016/j.jss.2018.03.071
18. Gagné M., Moore L., Sirois M.J., Simard M., Beaudoin C., Kuimi B.L. Performance of International Classification of Diseases-based injury severity measures used to predict in-hospital mortality and intensive care admission among traumatic brain-injured patients. *J. Trauma. Acute Care. Surg.* 2017; 82(2): 374–382. DOI: 10.1097/TA.0000000000001319
19. Allen C.J., Wagenaar A.E., Horkan D.B., Baldor D.J., Hannay W.M., Tashiro J., et al. Predictors of mortality in pediatric trauma: experiences of a level 1 trauma center and an assessment of the International Classification Injury Severity Score (ICISS). *Pediatr. Surg. Int.* 2016; 32(7): 657–663. DOI: 10.1007/s00383-016-3900-7
20. Щербук Ю.А., Мадай Д.Ю., Гаврилин С.В., Щербук А.Ю., Абсава К.А., Мадай О.Д. Методологические аспекты хирургической тактики у пострадавших с тяжелой сочетанной черепно-лицевой травмой с учетом тяжести травматической болезни. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2014; 173(3): 49–54. DOI: 10.24884/0042-4625-2014-173-3-49-54
21. Sahni V. Maxillofacial trauma scoring systems. *Injury*. 2016; 47(7): 1388–1392. DOI: 10.1016/j.injury.2016.02.001
22. Green S.M., Haukoos J.S., Schriger D.L. How to measure the glasgow coma scale. *Ann. Emerg. Med.* 2017; 70(2): 158–160. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2016.12.016
23. de Sousa I., Woodward S. The Glasgow Coma Scale in adults: doing it right. *Emerg. Nurse*. 2016; 24(8): 33–39. DOI: 10.7748/en.2016.e1638

24. Mehta R., Chinthapalli K. Glasgow coma scale explained. *B.M.J.* 2019; 365: 11296. DOI: 10.1136/bmj.11296
25. Chou R., Totten A.M., Carney N., Dandy S., Fu R., Grusing S., et al. Predictive Utility of the Total Glasgow Coma Scale Versus the Motor Component of the Glasgow Coma Scale for Identification of Patients With Serious Traumatic Injuries. *Ann. Emerg. Med.* 2017; 70(2): 143–157.e6. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2016.11.032
26. Bledsoe B.E., Casey M.J., Feldman J., Johnson L., Diel S., Forred W., Gorman C. Glasgow Coma Scale Scoring is Often Inaccurate. *Prehosp. Disaster. Med.* 2015; 30(1): 46–53. DOI: 10.1017/S1049023X14001289
27. Yousefzadeh-Chabok S., Kazemnejad-Leili E., Kouchakinejad-Eramsadati L., Hosseinpour M., Ranjbar F., Malekpouri R., Mohtasham-Amiri Z. Comparing Pediatric Trauma, Glasgow Coma Scale and Injury Severity scores for mortality prediction in traumatic children. *Ulus. Travma. Acil. Cerrahi. Derg.* 2016; 22(4): 328–332. DOI: 10.5505/tjtes.2015.83930
28. Nik A., Sheikh Andalibi M.S., Ehsaei M.R., Zarifian A., Ghayoor Karimiani E., Bahadoorkhan G. The Efficacy of Glasgow Coma Scale (GCS) Score and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II for Predicting Hospital Mortality of ICU Patients with Acute Traumatic Brain Injury. *Bull. Emerg. Trauma.* 2018; 6(2): 141–145. DOI: 10.29252/beat-060208
29. Sepahvand E., Jalali R., Mirzaei M., Ebrahimzadeh F., Ahmadi M., Amraei E. Glasgow Coma Scale Versus Full Outline of UnResponsiveness Scale for Prediction of Outcomes in Patients with Traumatic Brain Injury in the Intensive Care Unit. *Turk. Neurosurg.* 2016; 26(5): 720–724. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.13536-14.0
30. Alvarez B.D., Razente D.M., Lacerda D.A., Lotter N.S., VON-Bahten L.C., Stahlschmidt C.M. Analysis of the Revised Trauma Score (RTS) in 200 victims of different trauma mechanisms. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2016; 43(5): 334–340. DOI: 10.15900100-69912016005010
31. Domingues Cde A., Nogueira Lde S. Settervall C.H., Sousa R.M. Performance of Trauma and Injury Severity Score (TRISS) adjustments: an integrative review. *Rev. Esc. Enferm. USP.* 2015; 49: 138–146. DOI: 10.1590/S0080-623420150000700020
32. Tito A., Saragih S.G.R., Natalia D. Comparison of Revised Trauma Score Based on Intracranial Haemorrhage Volume among Head Injury Patients. *Prague. Med. Rep.* 2018; 119(1): 52–60. DOI: 10.14712/23362936.2018.5
33. Jeong J.H., Park Y.J., Kim D.H., Kim T.Y., Kang C., Lee S.H., et al. The new trauma score (NTS): a modification of the revised trauma score for better trauma mortality prediction. *B.M.C. Surg.* 2017; 17(1): 77. DOI: 10.1186/s12893-017-0272-4.
34. Hosseini M., Ramazani J. Evaluation of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and sequential organ failure assessment scoring systems for prognostication of outcomes among Intensive Care Unit's patients. *Saudi. J. Anaesth.* 2016; 10(2): 168–173. DOI: 10.4103/1658-354X.168817
35. Venkataraman R., Gopichandran V., Ranganathan L., Rajagopal S., Abraham B.K., Ramakrishnan N. Mortality Prediction Using Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation IV Scoring Systems: Is There a Difference? *Indian. J. Crit. Care. Med.* 2018; 22(5): 332–335. DOI: 10.4103/ijccm.IJCCM_422_17
36. Varghese Y.E., Kalaiselvan M.S., Renuka M.K., Arunkumar A.S. Comparison of acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) and acute physiology and chronic health evaluation IV (APACHE IV) severity of illness scoring systems, in a multidisciplinary ICU. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2017; 33(2): 248–253. DOI: 10.4103/0970-9185.209741
37. Trancă S., Petrișor C., Hagău N., Ciuce C. Can APACHE II, SOFA, ISS, and RTS Severity Scores be used to Predict Septic Complications in Multiple Trauma Patients? *J. Crit. Care. Med. (Targu Mures).* 2016; 2(3): 124–130. DOI: 10.1515/jccm-2016-0019
38. Korkmaz Tokar M., Gülleroğlu A., Karabay A.G., Biçer İ.G., Demiraran Y. SAPS III or APACHE IV: Which score to choose for acute trauma patients in intensive care unit? *Ulus. Travma. Acil. Cerrahi. Derg.* 2019; 25(3): 247–252. DOI: 10.5505/tjtes.2018.22866
39. Agarwal A., Agrawal A., Maheshwari R. Evaluation of Probability of Survival using APACHE II & TRISS Method in Orthopaedic Polytrauma Patients in a Tertiary Care Centre. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015; 9(7): RC01–4. DOI: 10.7860/JCDR/2015/12355.6201
40. Семенов А.В., Семенова Ю.А. Прогнозирование летального исхода у пострадавших с сочетанной черепно-мозговой травмой. *Скорая медицинская помощь.* 2016; 17(4): 26–32. DOI: 10.24884/2072-6716-2016-17-4-26-32
41. de Munter L., Polinder S., Nieboer D., Lansink K.W.W., Steyerberg E.W., de Jongh M.A.C. Performance of the modified TRISS for evaluating trauma care in subpopulations: A cohort study. *Injury.* 2018; 49(9): 1648–1653. DOI: 10.1016/j.injury.2018.03.036
42. Domingues C.A., Coimbra R., Poggetti R.S., Nogueira L.S., de Sousa R.M.C. New Trauma and Injury Severity Score (TRISS) adjustments for survival prediction. *World J. Emerg. Surg.* 2018; 13: 12. DOI: 10.1186/s13017-018-0171-8
43. Lam S.W., Lingsma H.F., van Beeck E.F., Leenen L.P. Validation of a base deficit-based trauma prediction model and comparison with TRISS and ASCOT. *Eur. J. Trauma. Emerg. Surg.* 2016; 42(5): 627–633. DOI: 10.1007/s00068-015-0592-y
44. Yousefzadeh-Chabok S., Hosseinpour M., Kouchakinejad-Eramsadati L., Ranjbar F., Malekpouri R., Razzaghi A., Mohtasham-Amiri Z. Comparison of Revised Trauma Score, Injury Severity Score and Trauma and Injury Severity Score for mortality pre-

- diction in elderly trauma patients. *Ulus. Travma. Acil. Cerrahi. Derg.* 2016; 22(6): 536–540. DOI: 10.5505/tjtes.2016.93288
45. Barea-Mendoza J.A., Chico-Fernández M., Sánchez-Casado M., Molina-Díaz I., Quintana-Díaz M., Jiménez-Moragas J.M., et al.; en representación del Grupo de Trabajo de Neurointensivismo y Trauma de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias. Predicting survival in geriatric trauma patients: A comparison between the TRISS methodology and the Geriatric Trauma Outcome Score. *Cir. Esp.* 2018; 96(6): 357–362. DOI: 10.1016/j.ciresp.2018.02.014
46. Valderrama-Molina C.O., Giraldo N., Constain A., Puerta A., Restrepo C., León A., Jaimes F. Validation of trauma scales: ISS, NISS, RTS and TRISS for predicting mortality in a Colombian population. *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* 2017; 27(2): 213–220. DOI: 10.1007/s00590-016-1892-6
47. Bouzat P., Legrand R., Gillois P., Ageron F.X., Brun J., Savary D., et al.; TRENAU Group. Prediction of intra-hospital mortality after severe trauma: which pre-hospital score is the most accurate? *Injury.* 2016; 47(1): 14–18. DOI: 10.1016/j.injury.2015.10.035
48. Rapsang A.G., Shyam D.C. Scoring systems of severity in patients with multiple trauma. *Cir. Esp.* 2015; 93(4): 213–221. DOI: 10.1016/j.ciresp.2013.12.021
49. Chen C., Zhang Y., An J.G., He Y., Gong X. Comparative study of four maxillofacial trauma scoring systems and expert score. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2014; 72(11): 2212–2220. DOI:10.1016/j.joms.2014.04.035

REFERENCES

1. Maday D.Yu., Golovko K.P., Badalov V.I., Maday O.D., Zhirnova N.A., Samokhvalov I.M. Multi-Stage surgical treatment as a means of decreasing mortality in patients with combined maxillofacial and craniocerebral trauma. *Emergency Medical Care.* 2016; 17(2): 33–41 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24884/2072-6716-2016-17-2-33-41
2. Gumanenko E.K., Scherbuk Yu.A., Silyuk M.G., Golovko K.P., Maday O.D., Udaltsova N.A., et al. Biometric aspects in treatment of combined trauma. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2018; 177(3): 25–30 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-3-25-30
3. Seliverstov P.A., Shapkin Y.G. Assessment of severity and prognosis of polytrauma outcome: the current state of the problem (review). *Sovremennye Tehnologii v Medicine.* 2017; 9(2): 207–218 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17691/stm2017.9.2.25
4. Gangloff A. Safety in accidents: hugh dehaven and the development of crash injury studies. *Technology and Culture.* 2013; 54: 40–61. DOI: 10.1353/tech.2013.0029
5. Loftis K.L., Price J., Gillich P.J. Evolution of the abbreviated injury scale: 1990–2015. *Traffic. Inj. Prev.* 2018; 19(sup2): S109–S113. DOI: 10.1080/15389588.2018.1512747
6. Palmer C.S., Gabbe B.J., Cameron P.A. Defining major trauma using the 2008 Abbreviated Injury Scale. *Injury.* 2016; 47(1): 109–115. DOI: 10.1016/j.injury.2015.07.003
7. Kim Y.J. Injury severity scoring systems: a review of application to practice. *Nurs. Crit. Care.* 2012; 17(3): 138–150. DOI: 10.1111/j.1478-5153.2012.00498.x
8. Rozenfeld M., Radomislensky I., Freedman L., Givon A., Novikov I., Peleg K. ISS groups: are we speaking the same language? *Inj. Prev.* 2014; 20(5): 330–335. DOI: 10.1136/injuryprev-2013-04104
9. Chien D.K., Hwang H.F., Lin M.R. Injury severity measures for predicting return-to-work after a traumatic brain injury. *Accid. Anal. Prev.* 2017; 98: 101–107. DOI: 10.1016/j.aap.2016.09.025
10. Galvagno S.M. Jr, Massey M., Bouzat P., Vesselinov R., Levy M.J., Millin M.G., et al. Correlation Between the Revised Trauma Score and Injury Severity Score: Implications for Prehospital Trauma Triage. *Prehosp. Emerg. Care.* 2019; 23(2): 263–270. DOI: 10.1080/10903127.2018.1489019
11. Deng Q., Tang B., Xue C., Liu Y., Liu X., Lv Y., Zhang L. Comparison of the Ability to Predict Mortality between the Injury Severity Score and the New Injury Severity Score: A Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2016; 13(8): 825. DOI: 10.3390/ijerph13080825
12. Eid H.O., Abu-Zidan F.M. New Injury Severity Score is a better predictor of mortality for blunt trauma patients than the Injury Severity Score. *World J. Surg.* 2015; 39(1): 165–171. DOI: 10.1007/s00268-014-2745-2
13. Smith B.P., Goldberg A.J., Gaughan J.P., Seamon M.J. A comparison of Injury Severity Score and New Injury Severity Score after penetrating trauma: A prospective analysis. *J. Trauma. Acute Care Surg.* 2015; 79(2): 269–274. DOI: 10.1097/TA.0000000000000753
14. Haas B., Xiong W., Brennan-Barnes M., Gomez D., Nathens A.B. Overcoming barriers to population-based injury research: development and validation of an ICD10-to-AIS algorithm. *Can. J. Surg.* 2012; 55(1): 21–26. DOI: 10.1503/cjs.017510
15. Hartensuer R., Nikolov B., Franz D., Weimann A., Raschke M., Juhra C. Comparison of ICD 10 and AIS with the Development of a Method for Automated Conversion. *Z. Orthop. Unfall.* 2015; 153(6): 607–612. DOI: 10.1055/s-0035-1546217
16. Clark D.E., Black A.W., Skavdahl D.H., Hallagan L.D. Open-access programs for injury categorization using ICD-9 or ICD-10. *Inj. Epidemiol.* 2018; 5(1): 11. DOI: 10.1186/s40621-018-0149-8
17. Claeson A., Sterner M., Attergrim J., Khajanchi M., Kumar V., Saha M.L., Gerdin Wärnberg M. Assessment

- of the predictive value of the International Classification of Diseases Injury Severity Score for trauma mortality in urban India. *J. Surg. Res.* 2018; 229: 357–364. DOI: 10.1016/j.jss.2018.03.071
18. Gagné M., Moore L., Sirois M.J., Simard M., Beaudoin C., Kuimi B.L. Performance of International Classification of Diseases-based injury severity measures used to predict in-hospital mortality and intensive care admission among traumatic brain-injured patients. *J. Trauma. Acute. Care. Surg.* 2017; 82(2): 374–382. DOI: 10.1097/TA.0000000000001319
 19. Allen C.J., Wagenaar A.E., Horkan D.B., Baldor D.J., Hannay W.M., Tashiro J., et al. Predictors of mortality in pediatric trauma: experiences of a level 1 trauma center and an assessment of the International Classification Injury Severity Score (ICISS). *Pediatr. Surg. Int.* 2016; 32(7): 657–663. DOI: 10.1007/s00383-016-3900-7
 20. Shcherbuk Yu.A., Madai D.Yu., Gavrilin S.V., Shcherbuk A.Yu., Absava K.A., Madai O.D. Methodological aspects of surgical approach in victims with severe multiple craniofacial trauma in consideration of severity of traumatic injury. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2014; 173(3): 49–54 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24884/0042-4625-2014-173-3-49-54
 21. Sahni V. Maxillofacial trauma scoring systems. *Injury.* 2016; 47(7): 1388–1392. DOI: 10.1016/j.injury.2016.02.001
 22. Green S.M., Haukoos J.S., Schriger D.L. How to measure the glasgow coma scale. *Ann. Emerg. Med.* 2017; 70(2): 158–160. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2016.12.016
 23. de Sousa I., Woodward S. The Glasgow Coma Scale in adults: doing it right. *Emerg. Nurse.* 2016; 24(8): 33–39. DOI: 10.7748/en.2016.e1638
 24. Mehta R., Chinthapalli K. Glasgow coma scale explained. *B.M.J.* 2019; 365: l1296. DOI: 10.1136/bmj.l1296
 25. Chou R., Totten A.M., Carney N., Dandy S., Fu R., Grusing S., et al. Predictive Utility of the Total Glasgow Coma Scale Versus the Motor Component of the Glasgow Coma Scale for Identification of Patients With Serious Traumatic Injuries. *Ann. Emerg. Med.* 2017; 70(2): 143–157.e6. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2016.11.032
 26. Bledsoe B.E., Casey M.J., Feldman J., Johnson L., Diel S., Forred W., Gorman C. Glasgow Coma Scale Scoring is Often Inaccurate. *Prehosp. Disaster. Med.* 2015; 30(1): 46–53. DOI: 10.1017/S1049023X14001289
 27. Yousefzadeh-Chabok S., Kazemnejad-Leili E., Kouchakinejad-Eramsadati L., Hosseinpour M., Ranjbar F., Malekpouri R., Mohtasham-Amiri Z. Comparing Pediatric Trauma, Glasgow Coma Scale and Injury Severity scores for mortality prediction in traumatic children. *Ulus. Travma. Acil. Cerrahi. Derg.* 2016; 22(4): 328–332. DOI: 10.5505/tjtes.2015.83930
 28. Nik A., Sheikh Andalibi M.S., Ehsaei M.R., Zarifian A., Ghayoor Karimiani E., Bahadoorkhan G. The Efficacy of Glasgow Coma Scale (GCS) Score and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II for Predicting Hospital Mortality of ICU Patients with Acute Traumatic Brain Injury. *Bull. Emerg. Trauma.* 2018; 6(2): 141–145. DOI: 10.29252/beat-060208
 29. Sepahvand E., Jalali R., Mirzaei M., Ebrahimzadeh F., Ahmadi M., Amraii E. Glasgow Coma Scale Versus Full Outline of UnResponsiveness Scale for Prediction of Outcomes in Patients with Traumatic Brain Injury in the Intensive Care Unit. *Turk. Neurosurg.* 2016; 26(5): 720–724. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.13536-14.0
 30. Alvarez B.D., Razente D.M., Lacerda D.A., Lothner N.S., VON-Bahten L.C., Stahlschmidt C.M. Analysis of the Revised Trauma Score (RTS) in 200 victims of different trauma mechanisms. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2016; 43(5): 334–340. DOI: 10.15900100-69912016005010
 31. Domingues Cde A., Nogueira Lde S. Settevall C.H., Sousa R.M. Performance of Trauma and Injury Severity Score (TRISS) adjustments: an integrative review. *Rev. Esc. Enferm. USP.* 2015; 49: 138–146. DOI: 10.1590/S0080-623420150000700020
 32. Tito A., Saragih S.G.R., Natalia D. Comparison of Revised Trauma Score Based on Intracranial Haemorrhage Volume among Head Injury Patients. *Prague. Med. Rep.* 2018; 119(1): 52–60. DOI: 10.14712/23362936.2018.5
 33. Jeong J.H., Park Y.J., Kim D.H., Kim T.Y., Kang C., Lee S.H., et al. The new trauma score (NTS): a modification of the revised trauma score for better trauma mortality prediction. *B.M.C. Surg.* 2017; 17(1): 77. DOI: 10.1186/s12893-017-0272-4.
 34. Hosseini M., Ramazani J. Evaluation of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and sequential organ failure assessment scoring systems for prognostication of outcomes among Intensive Care Unit's patients. *Saudi. J. Anaesth.* 2016; 10(2): 168–173. DOI: 10.4103/1658-354X.168817
 35. Venkataraman R., Gopichandran V., Ranganathan L., Rajagopal S., Abraham B.K., Ramakrishnan N. Mortality Prediction Using Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation IV Scoring Systems: Is There a Difference? *Indian. J. Crit. Care. Med.* 2018; 22(5): 332–335. DOI: 10.4103/ijccm.IJCCM_422_17
 36. Varghese Y.E., Kalaiselvan M.S., Renuka M.K., Arunkumar A.S. Comparison of acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) and acute physiology and chronic health evaluation IV (APACHE IV) severity of illness scoring systems, in a multidisciplinary ICU. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2017; 33(2): 248–253. DOI: 10.4103/0970-9185.209741
 37. Trancă S., Petrișor C., Hagău N., Ciuce C. Can APACHE II, SOFA, ISS, and RTS Severity Scores be used to Predict Septic Complications in Multiple Trauma Patients? *J. Crit. Care. Med. (Targu Mures).* 2016; 2(3): 124–130. DOI: 10.1515/jccm-2016-0019
 38. Korkmaz Toker M., Gülleroğlu A., Karabay A.G., Biçer İ.G., Demiraran Y. SAPS III or APACHE IV:

- Which score to choose for acute trauma patients in intensive care unit? *Ulus. Travma. Acil. Cerrahi. Derg.* 2019; 25(3): 247–252. DOI: 10.5505/tjtes.2018.22866
39. Agarwal A., Agrawal A., Maheshwari R. Evaluation of Probability of Survival using APACHE II & TRISS Method in Orthopaedic Polytrauma Patients in a Tertiary Care Centre. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015; 9(7): RC01–4. DOI: 10.7860/JCDR/2015/12355.6201
40. Semenov A.V., Semanova Yu.A. The survival prognosis of the multiple trauma, combined with brain injury. *Emergency Medical Care.* 2016; 17(4): 26–32 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24884/2072-6716-2016-17-4-26-32
41. de Munter L., Polinder S., Nieboer D., Lansink K.W.W., Steyerberg E.W., de Jongh M.A.C. Performance of the modified TRISS for evaluating trauma care in subpopulations: A cohort study. *Injury.* 2018; 49(9): 1648–1653. DOI: 10.1016/j.injury.2018.03.036
42. Domingues C.A., Coimbra R., Poggetti R.S., Nogueira L.S., de Sousa R.M.C. New Trauma and Injury Severity Score (TRISS) adjustments for survival prediction. *World J. Emerg. Surg.* 2018; 13: 12. DOI: 10.1186/s13017-018-0171-8
43. Lam S.W., Lingsma H.F., van Beeck E.F., Leenen L.P. Validation of a base deficit-based trauma prediction model and comparison with TRISS and ASCOT. *Eur. J. Trauma. Emerg. Surg.* 2016; 42(5): 627–633. DOI: 10.1007/s00068-015-0592-y
44. Yousefzadeh-Chabok S., Hosseinpour M., Kouchakinejad-Eramsadati L., Ranjbar F., Malekpouri R., Razzaghi A., Mohtasham-Amiri Z. Comparison of Revised Trauma Score, Injury Severity Score and Trauma and Injury Severity Score for mortality prediction in elderly trauma patients. *Ulus. Travma. Acil. Cerrahi. Derg.* 2016; 22(6): 536–540. DOI: 10.5505/tjtes.2016.93288
45. Barea-Mendoza J.A., Chico-Fernández M., Sánchez-Casado M., Molina-Díaz I., Quintana-Díaz M., Jiménez-Moragas J.M., et al.; en representación del Grupo de Trabajo de Neurointensivismo y Trauma de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias. Predicting survival in geriatric trauma patients: A comparison between the TRISS methodology and the Geriatric Trauma Outcome Score. *Cir. Esp.* 2018; 96(6): 357–362. DOI: 10.1016/j.ciresp.2018.02.014
46. Valderrama-Molina C.O., Giraldo N., Constain A., Puerta A., Restrepo C., León A., Jaimes F. Validation of trauma scales: ISS, NISS, RTS and TRISS for predicting mortality in a Colombian population. *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* 2017; 27(2): 213–220. DOI: 10.1007/s00590-016-1892-6
47. Bouzat P., Legrand R., Gillois P., Ageron F.X., Brun J., Savary D., et al.; TRENDAU Group. Prediction of intra-hospital mortality after severe trauma: which pre-hospital score is the most accurate? *Injury.* 2016; 47(1): 14–18. DOI: 10.1016/j.injury.2015.10.035
48. Rapsang A.G., Shyam D.C. Scoring systems of severity in patients with multiple trauma. *Cir. Esp.* 2015; 93(4): 213–221. DOI: 10.1016/j.ciresp.2013.12.021
49. Chen C., Zhang Y., An J.G., He Y., Gong X. Comparative study of four maxillofacial trauma scoring systems and expert score. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2014; 72(11): 2212–2220. DOI: 10.1016/j.joms.2014.04.035

ВКЛАД АВТОРОВ

Нассар А.Н.И.

Разработка концепции — формирование идеи, развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ данных.

Подготовка и редактирование текста — написание черновика работы с последующей его редакцией.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Мадай Д.Ю.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — анализ данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Nassar A.N.I.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — drafting and editing of the manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Madai D.Yu.

Conceptualisation — concept statement.

Conducting research — data analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Нассар Амид Нассар Иззат* — аспирант кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7761-3898>

Контактная информация: e-mail: amid12121@gmail.com; тел. +7 (911)835-20-99;

21-я линия В.О., д. 8а, каб. № 216, г. Санкт-Петербург, 199106, Россия.

Мадай Дмитрий Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-6841-0730>

Ameed N. I. Nassar* — Postgraduate Student, Chair of Maxillofacial and Dental Surgery, Saint Petersburg State University.

<https://orcid.org/0000-0002-7761-3898>

Contact information: e-mail: amid12121@gmail.com; tel.: +7(911)835-20-99;

21 Liniya V.O., 8a, kab. 216., St. Petersburg, 199106, Russia.

Dmitrii Yu. Madai — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Maxillofacial and Dental Surgery, Saint Petersburg State University.

<https://orcid.org/0000-0002-6841-0730>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ВЕРОЯТНОСТЬ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПОСЛЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР)

Ю. А. Петров*, А. Д. Купина, А. Е. Шаталов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Онкологические заболевания являются одной из самых важных проблем современной медицины. С одной стороны, это обусловлено увеличением количества пациентов и изменением структуры заболеваемости, а также достаточно высоким риском летального исхода или развития нежелательных эффектов во время лечения; с другой стороны — изучением новых методов диагностики и расширением возможности терапии, что позволяет сохранить жизнь, здоровье и фертильность пациентов. Рак молочной железы — самый распространенный вид рака у женщин репродуктивного возраста и у беременных, что делает его актуальным аспектом в работе врачей-онкологов, акушеров-гинекологов и репродуктологов.

Цель обзора — оценить возможность наступления беременности, а также особенностей ее течения и исходов у женщин с раком молочной железы в анамнезе.

Методы. Поиск публикаций осуществлялся по базам Scopus, Web of Science, MedLine, Elibrary и PubMed. Глубина поиска по временному параметру ограничивалась 10 годами. В качестве маркеров поиска были использованы такие ключевые слова, как «breast cancer», «infertility», «pregnancy», «preimplantation genetic diagnosis», «рак молочной железы», «бесплодие», «беременность», «предимплантационная генетическая диагностика». Методы исследования, использованные в процессе анализа: контент-анализ, описательно-аналитический.

Результаты. Было проанализировано 94 публикации, преимущественно представленных в базах данных Scopus, PubMed и Elibrary. В рамках работы отобраны 38 публикаций, в которых представлен структурный контент-анализ современных требований к оценке вероятности беременности и родов у женщин с раком молочной железы в анамнезе. Установлено, что вероятность наступления беременности зависит от особенностей течения злокачественного процесса, схемы лечения, возраста женщин и базового овариального резерва. Показано, что рак молочной железы в анамнезе может стать причиной различных акушерских и перинатальных осложнений. Описаны оптимальные сроки наступления беременности у данной группы женщин, а также современные подходы к вопросу искусственного прерывания беременности.

Заключение. Беременность после злокачественных новообразований, и рака молочной железы в частности, возможна, однако требует подбора современных программ лечения с минимизацией рисков дальнейшего бесплодия, консультации врача-репродуктолога для решения вопроса о сохранении яйцеклеток и эмбрионов, полноценной прегравидарной подготовки, выбора оптимального срока наступления беременности после лечения. По данным европейских и американских исследований, нет убедительных доказательств, позволяющих рекомендовать искусственное прерывание беременности женщинам с диагнозом рака молочной железы во время беременности или в течение 1 года после родов.

Ключевые слова: беременность, рак молочной железы, бесплодие, предимплантационная генетическая диагностика

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Петров Ю.А., Купина А.Д., Шаталов А.Е. Вероятность беременности и родов после онкологических заболеваний (обзор). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(5): 163–174. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-163-174>

Поступила 27.05.2020

Принята после доработки 02.08.2020

Опубликована 27.10.2020

PREGNANCY AND LABOUR LIKELIHOOD AFTER BREAST CANCER (A REVIEW)

Yuriy A. Petrov*, Anastasia D. Kupina, Alexander E. Shatalov

Rostov State Medical University,

Nakhichevanskiy per., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia

ABSTRACT

Background. Oncological diseases are the major challenge in modern medicine. This is explained, on the one hand, by a growing number of such patients, changes in the morbidity structure, higher mortality rates and clinical complications. On the other hand, new diagnostic methods and improved therapeutic protocols appear that help save lives, health and fertility of patients. Breast cancer is the most prevailing cancer in reproductive age and pregnant young women, which identifies its priority in oncology, obstetric gynaecology and reproductive medicine.

Objectives. Assessment of pregnancy likelihood, its course and outcome in women with breast cancer in history.

Methods. Publication records were mined in Scopus, Web of Science, MedLine, Elibrary and PubMed under the search depth of 10 years. The query terms were: breast cancer [рак молочной железы], infertility [бесплодие], pregnancy [беременность], preimplantation genetic diagnosis [предимплантационная генетическая диагностика]. Content analysis and descriptive analytics were employed as research tools.

Results. We analysed 94 records, mainly from Scopus, PubMed and Elibrary, and selected 38 publications presenting a structured content analysis of current standards in assessing the likelihood of pregnancy and labour in women with breast cancer in history. The pregnancy likelihood was found to depend on the course of cancer, treatment regimen, female age and basic ovarian reserve. Breast cancer in history was shown to likely incite various obstetric and perinatal complications. Pregnancy scheduling optimal in this female cohort, as well as current approaches to induced termination of pregnancy, have been described.

Conclusion. Pregnancy can be successful with malignant history, including breast cancer, provided an optimal choice of modern treatment settings for minimising the long-term risk of infertility, specialised medical counselling for effective egg and embryo preservation, full pre-gravid preparation and optimal post-treatment pregnancy scheduling. According to European and American research, no conclusive rationale exists for induced abortion in women having breast cancer during pregnancy or one year after delivery.

Keywords: pregnancy, breast cancer, infertility, preimplantation genetic diagnosis

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Petrov Yu.A., Kupina A.D., Shatalov A.E. Pregnancy and labour likelihood after breast cancer (a review). *Kubanskiy Nauchnyi Meditsinskiy Vestnik*. 2020; 27(5): 163–174. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-163-174>

Submitted 27.05.2020

Revised 02.08.2020

Published 27.10.2020

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания представляют собой одну из самых актуальных проблем современной медицины. Злокачественные новообразования занимают 2-е место в общей структуре причин смерти во всем мире [1, 2]. По данным статистики, в России в 2018 году выявлено более 600 тысяч новых случаев заболеваний, что на 20 тысяч больше, чем в предыдущем году. При этом общее количество больных со злокачественными новообразованиями в РФ превышает 3,6 млн человек. Наряду с зарегистрированной динамикой увеличения заболеваемости также наблюдается усовершенствование методов ранней диагностики и скрининга, позволяющих выявить пациентов с предраковыми заболеваниями и начальными стадиями злокачественных процессов. Ведется активное изучение факторов риска и способов профилактики, разрабатываются глобальные программы ВОЗ, такие как «Профилактика рака и борьба с ним в контексте комплексного подхода» и «Глобальный план действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними», усовершенствуются схемы лечения, что позволяет сохранить здоровье пациентов, а также увеличить продолжительность жизни.

Цель обзора — оценить возможность наступления беременности, а также особенностей ее течения и исходов у женщин с раком молочной железы в анамнезе.

МЕТОДЫ

Проведен аналитический обзор современных зарубежных и отечественных источников литературы, представленных в базах данных Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed и Elibrary и посвященных вопросам беременности и родов после лечения злокачественных новообразований, особое внимание уделено аспектам беременности после рака молочной железы. Критериями включения в исследование были: современность и актуальность данных (глубина поиска составила 10 лет), полнота и достоверность освещения результатов оценки фертильности и риска развития рецидива заболевания у женщин с раком молочной железы в анамнезе или во время беременности, крупномасштабность выборки. Критериями исключения служили неактуальность исследования (более 10 лет), малый объем неоднородной выборки, включенной в исследование. В качестве маркеров поиска были использованы такие ключевые слова, как «breast cancer», «infertility», «pregnancy», «preimplantation genetic diagnosis», «рак молочной железы», «бесплодие», «беременность», «предимплантационная

генетическая диагностика». Методы исследования, использованные в процессе анализа: контент-анализ, описательно-аналитический.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было проанализировано 94 публикации, преимущественно представленных в базах данных Scopus, PubMed и Elibrary. В рамках работы отобраны 38 публикаций, в которых представлен структурный контент-анализ современных требований к оценке вероятности беременности и родов у женщин с раком молочной железы в анамнезе.

Учитывая относительно высокий уровень онкологической заболеваемости у женщин репродуктивного возраста и улучшение показателей 5-летней выживаемости, все больше внимания уделяется вопросам сохранения фертильности и возможности беременности после прохождения курса терапии. Сохранение репродуктивных возможностей представляет собой быстро развивающуюся область медицины, которая включает лекарственные и хирургические методы, направленные на снижение неблагоприятных гонадотоксичных эффектов терапии злокачественных новообразований [3, 4]. Традиционные методы сохранения фертильности пациентов, подвергшихся лучевой терапии, включают экранирование таза и оперативное перемещение яичников из таза. Также используются медикаментозные методы для подавления функционирования яичников на период химиотерапии [5, 6]. Таким образом, врачи должны быть информированы о доступных вариантах лечения и способах сохранения репродуктивного здоровья пациентов, их рисках, преимуществах и недостатках.

Исследования показывают, что 77% пациентов значительно обеспокоены возможной потерей фертильности при лечении онкологических заболеваний. Опрос более 600 женщин с раком молочной железы (РМЖ) показал, что 73% из них испытывают стресс из-за возможности стать бесплодными после лечения, а 29% пациенток указали, что желание сохранить репродуктивный потенциал повлияло на их решение относительно лечения злокачественных новообразований [7]. Неблагоприятное влияние химиотерапии и лучевых методов на репродуктивную функцию женщин давно установлено [4, 8]. Трудности консультирования пациенток по поводу риска бесплодия и/или последующих осложнений беременности заключаются в многофакторности данных негативных последствий противоопухолевой терапии. Они зависят от дозы и продолжительности лечения, конкрет-

ной нозологической единицы, возраста женщин и базового овариального резерва на момент начала лечения [9, 10].

Вероятность зачатия зависит от типа злокачественного новообразования, возраста на момент постановки диагноза, гонадотоксичности применяемых методов лечения, продолжительности терапии и других факторов, влияющих на фертильность [8]. При анализе половозрастного состава онкологических больных были выявлены различия в возможностях сохранения фертильности у мужчин и женщин. Наиболее благоприятный прогноз в отношении будущего родительства отмечался у мужчин, диагноз которым был поставлен до 30 лет (50%), затем у женщин до 30 лет (32%); у мужчин и женщин с диагностированным злокачественным новообразованием после 30 лет прогноз был намного хуже (12% и <5% соответственно) [3, 8]. Необходимо отметить, что после 30 лет у женщин наблюдается естественное истощение овариального резерва, а химиолучевая терапия в данном случае оказывает дополнительное негативное воздействие на яичники [11]. Также установлена зависимость вероятности беременности от типа злокачественной опухоли: самая низкая вероятность у пациенток с раком молочной железы в анамнезе (30%) и раком эндометрия в анамнезе (35–40%), а самые высокие показатели у женщин с хориокарциномой матки (65%) [9, 12, 13].

В настоящее время рак груди — самый распространенный вид рака у женщин репродуктивного возраста. Если принять во внимание современные тенденции к стремлению отложить наступление первой беременности, то можно констатировать, что данное злокачественное новообразование у молодых женщин может возникнуть до выполнения их репродуктивных планов. С развитием местных и системных методов лечения частота рецидивов и смертельных исходов постепенно снижается. Рак молочной железы относится к числу злокачественных новообразований, наиболее часто встречающихся во время беременности: 0,2–3,8% случаев диагностируются во время беременности и грудного вскармливания. Частота возрастает с увеличением возраста пациенток: среди женщин младше 30 лет 10–20% случаев рака молочной железы диагностируются во время беременности или в течение 1 года после родов [14].

С начала XXI века растет тенденция откладывания деторождения у женщин и все больше пациенток с раком молочной железы обеспокоены проблемами, связанными с фертильностью, и тем, может ли последующая беременность повлиять на риск рецидива заболевания после

адъювантного лечения. Приблизительно 50% женщин, имеющих в анамнезе РМЖ, задумываются о последующей беременности, но только 4–8% удается забеременеть. Возможные объяснения данных показателей — это нарушение фертильности и страх как пациентки, так и врача перед негативным влиянием беременности на развитие РМЖ [2, 6].

Врачи часто предполагали, что беременность после РМЖ увеличивает риск рецидива рака; они советуют сделать аборт до 35% женщин, которые забеременели повторно после рождения ребенка. Понимание рисков беременности при наличии РМЖ и после лечения заболевания стало более важным, поскольку все больше женщин откладывают роды.

Эти вопросы рассматривались в нескольких исследованиях, в которых подчеркивалась необходимость улучшения качества имеющихся доказательств, чтобы лучше консультировать вовлеченных женщин [14].

Влияние химиопрепаратов на фертильность напрямую связано с нарушением баланса гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и их гонадотоксичности, которая отличается у разных химиотерапевтических средств [15]. Алкилирующие средства (например, циклофосфамид) оказывают неспецифическое воздействие на клеточный цикл путем алкилирования структурных элементов ДНК и РНК, что приводит к разрушению покоящихся первичных ооцитов, в то время как антиметаболиты (метотрексат) оказывают ограниченное влияние на функцию яичников [3, 16]. Наибольший риск поражения репродуктивной системы наблюдается у женщин старше 40 лет, получающих алкилирующие агенты, причем у 80% пациенток развивается постоянная аменорея после лечения [15, 17]. Однако у женщин в возрасте до 30 лет риск данного нарушения менструального цикла существенно снижается (до уровня менее чем 20%) [18]. Гонадотоксичный эффект химиотерапии также зависит от того, является ли лечение радикальным или адъювантным, проводится одним химиопрепаратом или комбинацией [16].

Таким образом, вероятность зачатия зависит от типа злокачественного новообразования, возраста на момент постановки диагноза, гонадотоксичности применяемых методов лечения, продолжительности терапии и других факторов, влияющих на фертильность [8]. При анализе половозрастного состава онкологических больных были выявлены различия в возможностях сохранения фертильности у мужчин и женщин.

Наиболее благоприятный прогноз в отношении будущего родительства отмечался у мужчин, диагноз которым был поставлен до 30 лет (50%), затем у женщин до 30 лет (32%); у мужчин и женщин с диагностированным злокачественным новообразованием после 30 лет прогноз был намного хуже (12% и <5%, соответственно) [3, 8]. Необходимо отметить, что после 30 лет у женщин наблюдается естественное истощение овариального резерва, а химиолучевая терапия в данном случае оказывает дополнительное негативное воздействие на яичники [18]. Также установлена зависимость вероятности беременности от типа злокачественной опухоли: самая низкая вероятность у пациенток с раком молочной железы в анамнезе (30%) и раком эндометрия в анамнезе (35–40%), а самые высокие показатели у женщин с хориокарциномой матки (65%) [9, 12, 13].

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе анализа передовых отечественных и зарубежных источников в области особенностей беременности после рака молочной железы результаты позволяют отразить новые эпидемиологические данные, выделить причины снижения фертильности, сформировать основные особенности периода гестации, оптимальные сроки планирования беременности и современные подходы к искусственному прерыванию беременности у данной группы пациенток.

Особенности течения беременности и родов после рака молочной железы

При возникновении беременности у пациентки, прошедшей химио- и/или лучевую терапию, существует потенциальный риск развития нарушений течения периода гестации [15, 19]. Прежде всего, как лучевая, так и химиотерапия могут стать причиной хромосомных aberrаций в ооцитах, что может увеличить риск возникновения генетических заболеваний и врожденных аномалий развития у плода. Обзор исследований, оценивавших риск пороков развития у детей, матери которых выжили после рака молочной железы, не выявил повышения риска врожденных дефектов по сравнению с контрольной группой [5, 20]. Это может быть связано с тем, что оставшийся пул первичных фолликулов не был затронут лечением. Однако, учитывая продолжительность лечения и время созревания ооцитов, в настоящее время рекомендуется отложить беременность на срок не менее 6 месяцев после лечения химиопрепаратами и 12 месяцев после завершения лучевой терапии, что позволит минимизировать риски для плода [15, 21].

Анализ течения периода беременности и родов у женщин после лечения рака молочной железы позволил выявить противоречивые результаты. Согласно одним исследованиям, повышенный риск развития осложнений у женщин после терапии злокачественных новообразований не был обнаружен (по сравнению с группой контроля); однако другие исследования показывают, что у данной группы пациенток отмечен более высокий риск выкидышей, преждевременных родов, внутриутробной гипотрофии, акушерских осложнений при родах и врожденных аномалиях развития плода, а также им чаще проводится операция кесарева сечения [12, 13, 20–22]. Авторы обзора предполагают, что, хотя у подавляющего большинства женщин, ранее лечившихся от рака молочной железы, не было выявлено побочных эффектов терапии, они в любом случае должны рассматриваться как группа риска и могут нуждаться в тщательном мониторинге и проведении дополнительных исследований [22, 23]. Неясно, связаны ли повышенные риски при беременности с самой злокачественной опухолью или являются результатом лечения, такого как облучение или химиотерапия. Выдвигают ряд предположений об эффектах терапии у данной группы пациентов, которые могут повлиять на развитие плода, включая изменение метаболизма, дефицит питательных веществ из-за нарушения процессов всасывания, повышенный стресс и общее ухудшение состояния здоровья [20, 23]. Таким образом, вопрос о влиянии злокачественных опухолей и их лечения на развитие осложнений течения периода гестации остается дискуссионным.

В исследованиях не выявлено повышения частоты рождения детей с внутриутробными аномалиями развития у матерей, проходивших лечение злокачественных новообразований, однако существует проблема передачи генетически связанных онкологических заболеваний. Наследственные онкологические заболевания составляют около 5% всех злокачественных новообразований [3]. Большинство генетически детерминированных заболеваний данной группы наследуются по аутосомно-доминантному типу; наиболее распространенными из них являются наследственный неполипозный колоректальный рак, наследственный рак молочной железы и яичников, нейрофиброматоз типа 1, семейная ретинобластома, множественная эндокринная неоплазия типа 2 и семейный аденоматозный полипоз [13]. Меньшее число наследственных онкологических заболеваний имеют аутосомно-рецессивный тип наследования: синдром Луи-Бар (атаксия телеангиэктатическая) и анемия Фанкони [13, 24].

Предимплантационная генетическая диагностика — способ минимизировать риск наследственных онкологических заболеваний

Предимплантационная генетическая диагностика (ПГД) представляет собой методику скрининга генетически детерминированных заболеваний у эмбрионов человека перед имплантацией в эндометрий, то есть до начала беременности при оплодотворении *in vitro* с помощью вспомогательных репродуктивных технологий [24]. ПГД заключается во взятии материала в виде одной или нескольких эмбриональных клеток после ЭКО и их тестировании на возможные мутации. В настоящее время предпочтительным является получение материала из трофобластической оболочки на ранней стадии развития бластоцисты [25]. Данный метод диагностики информативен только для выявления генетических заболеваний с установленной и доказанной генетической мутацией. Предимплантационная генетическая диагностика, позволяющая избежать рождения ребенка с высоким риском наследственного онкологического заболевания, является этически приемлемым методом скрининга, однако до сих пор вызывает противоречивые мнения [24, 26]. При проведении ПГД следует также учитывать такие факторы, как тяжесть заболевания, вероятность его возникновения и возраст начала заболевания у родителей.

Оптимальные сроки планирования беременности после лечения рака молочной железы

Тенденция наступления беременности в развитых странах в более позднем возрасте и рост онкологической заболеваемости после 30–45 лет ассоциирован с увеличением злокачественных новообразований у беременных женщин [2, 11]. Анализ данных эпидемиологических исследований разных стран позволил установить, что беременность сочетается со злокачественными процессами в среднем с частотой 1 случай на 1000 беременных женщин; при этом выявлено увеличение заболеваемости по таким нозологиям, как рак молочной железы, рак кожи, лимфомы, а в РФ также рак шейки матки [22, 27]. Беременность после лечения онкологических заболеваний сопряжена с риском рецидива злокачественного процесса в период гестации, а также трудностями в диагностике и верификации.

Приблизительно 2% всех случаев рака молочной железы регистрируются у женщин в возрасте от 20 до 34 лет и 11% — в возрасте от 35 до 45 лет [6, 9]. Учитывая молодой возраст пациенток на момент постановки диагноза и начала лечения, существует риск рецидива онкологического

заболевания в течение репродуктивного периода [28, 29]. Общий риск рецидива и время его возникновения при беременности трудно оценить из-за сложной взаимосвязи с другими предрасполагающими факторами, такими как возраст пациентки на момент постановки диагноза, предшествующий анамнез беременности, возраст менархе и семейный анамнез [3, 30, 31].

В исследовании Clark и др. был проведен сравнительный анализ женщин, которые забеременели в течение 6 месяцев после постановки диагноза рака молочной железы, с теми пациентками, которые забеременели между 6 и 24 месяцами и более чем через 5 лет после постановки диагноза. Было обнаружено, что пятилетняя выживаемость у данных групп женщин составила 54%, 78% и 100% соответственно [32]. Другое популяционное исследование, проведенное в 2006 г., показало статистически незначимое повышение риска смертности у женщин с диагнозом рака молочной железы, беременность у которых наступила менее чем за 6 месяцев; однако если интервал между постановкой диагноза и беременностью составлял более 2 лет, то было выявлено значительное снижение риска [33].

В метаанализе, проведенном в 2011 г., были рассмотрены оптимальные сроки зачатия для женщин, перенесших рак молочной железы. В пяти исследованиях сравнивали 353 пациенток, беременность у которых наступила через 6 и через 24 месяца после постановки диагноза рака молочной железы. Было установлено, что увеличение отсрочки беременности у данных женщин позволяет повысить 5-летнюю выживаемость в 1,5 раза (54 и 72% соответственно). Таким образом, был сделан вывод о необходимости наблюдения за пациентками минимум в течение 6 месяцев после постановки диагноза и до наступления беременности. Однако авторы также рекомендуют для женщин с более высоким риском рецидива рассмотреть отсрочку беременности на срок 5 лет и более [34].

Также было установлено, что беременность благоприятно влияет на показатели выживаемости у женщин, перенесших рак молочной железы, что связывают с «эффектом здоровой матери». Данный эффект заключается в том, что забеременевшие женщины представляют собой более здоровую группу пациенток, возможно, с более низким риском рецидива заболевания. В исследованиях сообщается, что пациентки, которые забеременели после диагностированного рака молочной железы, имели на 41% меньше показатели смертности по сравнению с женщинами, которые не забеременели [18]. Механизм разви-

тия защитного эффекта беременности по отношению к злокачественным процессам до сих пор до конца не изучен. У женщин после беременности были обнаружены изменения содержания маркеров рецидива онкологического заболевания: α - и β -эстрогеновых рецепторов (α -ER и β -ER), рецепторов эпидермального фактора роста 2 типа (her2) [33]. Данные изменения регистрируются до 10 лет после рождения ребенка и могут рассматриваться как механизмы защиты. Рецидивы рака молочной железы у ER-группы пациенток чаще регистрировались в течение 5–7 лет после терапии, у ER+ — в течение 10 лет. При ER+ варианте рака молочной железы пациенткам назначается адъювантная гормональная терапия сроком на 5 лет; таким образом, данной группе женщин следует отложить деторождение на 5-летний срок [21, 31]. Женщинам, не получающим адъювантную терапию, рекомендовано отсрочить беременность на срок 2 лет из-за более высокой частоты развития рецидивов в этот период [35]. В целом, имеющиеся данные подтверждают, что беременность после лечения рака молочной железы безопасна для женщин с низким риском рецидива, однако оптимальные сроки беременности зависят от индивидуальных особенностей пациенток и статуса эстрогеновых рецепторов [3, 5].

Искусственное прерывание беременности при раке молочной железы

Вопрос о сохранении беременности должен решаться в каждом случае индивидуально, в зависимости от особенностей конкретной пациентки. Руководство The National Comprehensive Cancer Network не рекомендует выполнять медикаментозный аборт в любой ситуации: как женщинам с диагнозом РМЖ во время беременности или в течение 1 года после родов (РМЖ, ассоциированный с беременностью), так и пациенткам, которые уже прошли лечение РМЖ и забеременели. В случае метастазирования план лечения может быть изменен, что повлияет на решение пациентки о сохранении беременности [14].

Европейское Общество Медицинской Онкологии также считает, что доказательства каких-либо различий в прогнозе между беременными и небеременными женщинами с РМЖ отсутствуют, и не рекомендует искусственное прерывание беременности независимо от статуса опухоли [14].

Рекомендации Общества акушеров и гинекологов Канады отмечают, что поскольку показатели выживаемости, как правило, одина-

ковы у пациенток с РМЖ, ассоциированным с беременностью, и небеременных с РМЖ, нет убедительных доказательств, позволяющих рекомендовать искусственное прерывание беременности женщинам с диагнозом РМЖ во время беременности или в течение 1 года после родов. Имеющиеся данные о беременности после РМЖ не показывают отрицательного влияния на выживаемость. Таким образом, при низком уровне доказательности Общество акушеров и гинекологов Канады рекомендует женщинам подождать не менее 3 лет, прежде чем планировать беременность (5 лет, если у них поражение лимфатических узлов) [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, отметим, что беременность после злокачественных новообразований возможна, однако требует подбора современных программ лечения с минимизацией рисков дальнейшего бесплодия, консультации врача-репродуктолога для решения вопроса о сохранении яйцеклеток и эмбрионов, полноценной прегравидарной подготовки, выбора оптимального срока наступления беременности после лечения и проведения предимплантационной генетической диагностики (при наследственных формах онкологических заболеваний) [35–37]. Современные возможности позволяют применять вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Исследование показало, что беременность с использованием ВРТ у женщин с раком груди в анамнезе возможна и не оказывает влияния на исход заболевания [38]. Для дальнейшего подтверждения этого наблюдения необходимы более масштабные исследования.

Таким образом, исходя из всего вышеизложенного, можно сделать вывод о том, что необходимо развивать технологии, позволяющие сохранить фертильность онкологическим больным, а также разрабатывать индивидуальные схемы прегравидарной подготовки с учетом оптимального безопасного интервала между лечением и наступлением беременности у каждой конкретной пациентки и данных генетического консультирования.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this research.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова Л.М., Старинский В.В., Каприн А.Д., Самсонов Ю.В. Профилактика онкологических заболеваний как основа взаимодействия онкологической службы с первичным звеном здравоохранения. *Исследования и практика в медицине*. 2017; 4(1): 74–80. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-1-10
2. Hepner A., Negrini D., Hase E.A., Exman P., Testa L., Trincon A.F., et al. Cancer during pregnancy: the oncologist overview. *World J. Oncol.* 2019; 10(1): 28–34. DOI: 10.14740/wjon1177
3. Speller B., Micic S., Daly C., Pi L., Little T., Baxter N.N. Oncofertility decision support resources for women of reproductive age: systematic review. *J.M.I.R. Cancer*. 2019; 5(1): e12593. DOI: 10.2196/12593
4. Sanderson P.A., Critchley H.O., Williams A.R., Arends M.J., Saunders P.T. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum. Reprod. Update*. 2017; 23(2): 232–254. DOI: 10.1093/humupd/dmw042
5. Lambertini M., Del Mastro L., Pescio M.C., Andersen C.Y., Azim H.A. Jr, Peccatori F.A., et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *B.M.C. Med.* 2016; 14: 1. DOI: 10.1186/s12916-015-0545-7
6. Speller B., Sissons A., Daly C., Facey M., Kennedy E., Metcalfe K., Baxter N.N. An evaluation of oncofertility decision support resources among breast cancer patients and health care providers. *B.M.C. Health. Serv. Res.* 2019; 19(1): 101. DOI: 10.1186/s12913-019-3901-z
7. Carter J., Chi D.S., Brown C.L., Abu-Rustum N.R., Sonoda Y., Aghajanian C., et al. Cancer-related infertility in survivorship. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2010; 20(1): 2–8. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181bf7d3f
8. Oktay K., Harvey B.E., Partridge A.H., Quinn G.P., Reinecke J., Taylor H.S., et al. Fertility Preservation in Patients With cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36(19): 1994–2001. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.1914
9. Ter Welle-Butalid M.E.E., Vriens I.J.H.I., Derhaag J.G.J., Leter E.M.E., de Die-Smulders C.E.C., Smidt M.M., et al. Counseling young women with early breast cancer on fertility preservation. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2019; 36(12): 2593–2604. DOI: 10.1007/s10815-019-01615-6
10. Waimey K.E., Smith B.M., Confino R., Jeruss J.S., Pavone M.E. Understanding fertility in young female cancer patients. *J. Womens. Health. (Larchmt)*. 2015; 24(10): 812–818. DOI: 10.1089/jwh.2015.5194
11. Jones G., Hughes J., Mahmoodi N., Smith E., Skull J., Ledger W. What factors hinder the decision-making process for women with cancer and contemplating fertility preservation treatment? *Hum. Reprod. Update*. 2017; 23(4): 433–457. DOI: 10.1093/humupd/dmx009
12. Speller B., Metcalfe K., Kennedy E.D., Facey M., Greenblatt E., Scheer A.S., et al. The “Begin Exploring fertility options, risks and expectations” (before) decision aid: development and alpha testing of a fertility tool for premenopausal breast cancer patients. *B.M.C. Med. Inform. Decis. Mak.* 2019; 19(1): 203. DOI: 10.1186/s12911-019-0912-y
13. Schmitz C., Baum J., Lax H., Lehmann N., Gromke T., Beelen D.W., et al. fertility preservation and fulfillment of parenthood after treatment of hematological malignancies: results from the ‘aftercare in blood cancer survivors’ (ABC) study. *Int. J. Clin. Oncol.* 2020; 25(6): 1187–1194. DOI: 10.1007/s10147-020-01639-4
14. Raphael J., Trudeau M.E., Chan K. Outcome of patients with pregnancy during or after breast cancer: a review of the recent literature. *Curr. Oncol.* 2015; 22(Suppl 1): S8–S18. DOI: 10.3747/co.22.2338
15. van de Loo L.E.X.M., van den Berg M.H., Overbeek A., van Dijk M., Damen L., Lambalk C.B., et al.; DCOG LATER-VEVO Study Group. Uterine function, pregnancy complications, and pregnancy outcomes among female childhood cancer survivors. *Fertil. Steril.* 2019; 111(2): 372–380. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.016
16. Trefoux-Bourdet A., Reynaud-Bougnoix A., Body G., Ouldamer L. Pregnancy after breast cancer: A literature review. *Presse. Med.* 2019; 48(4): 376–383. DOI: 10.1016/j.lpm.2019.01.011
17. Spears N., Lopes F., Stefansdottir A., Rossi V., De Felici M., Anderson R.A., Klinger F.G. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum. Reprod. Update*. 2019; 25(6): 673–693. DOI: 10.1093/humupd/dmz027
18. Elgindy E., Sibai H., Abdelghani A., Mostafa M. Protecting ovaries during chemotherapy through gonad suppression: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2015; 126(1): 187–195. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000905
19. Hickman L.C., Llarena N.C., Valentine L.N., Liu X., Falcone T. Preservation of gonadal function in women undergoing chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of the potential role for gonadotropin-releasing hormone agonists. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2018; 35(4): 571–581. DOI: 10.1007/s10815-018-1128-2
20. Valachis A., Tsali L., Pesce L.L., Polyzos N.P., Dimitriadis C., Tsalis K., Mauri D. Safety of pregnancy after primary breast carcinoma in young women: a meta-analysis to overcome bias of healthy mother effect studies. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2010; 65(12): 786–793. DOI: 10.1097/OGX.0b013e31821285bf
21. Stern H.J. Preimplantation genetic diagnosis: prenatal testing for embryos finally achieving its potential. *J. Clin. Med.* 2014; 3(1): 280–309. DOI: 10.3390/jcm3010280

22. Bentivegna E., Maulard A., Pautier P., Chargari C., Gouy S., Morice P. Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: a systematic review of the literature. *Fertil. Steril.* 2016; 106(5): 1195–1211.e5. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.032
23. Tang M., Webber K. Fertility and pregnancy in cancer survivors. *Obstet. Med.* 2018; 11(3): 110–115. DOI: 10.1177/1753495X18757816
24. Lambertini M., Ginsburg E.S., Partridge A.H. Update on fertility preservation in young women undergoing breast cancer and ovarian cancer therapy. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2015; 27(1): 98–107. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000138
25. Доброхотова Ю.Э., Морозова К.В. Возможности сохранения овариального резерва при лечении онкологических заболеваний. *Гинекология.* 2019; 21(6): 21–22. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190709
26. Доброхотова Ю.Э., Аракелов С.Э., Данелян С.Ж., Боровкова Е.И., Зыков А.Е., Залеская С.А., Нагайцева Е.А. Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью: клинический случай. *Гинекология.* 2018; 20(1): 102–108. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.102-108
27. Лактионов К.П., Николаенко Л.О., Беришвили А.И. Рак молочной железы и репродуктивная функция женщины (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2015; 11(1): 8–11. DOI: 10.17650/1994-4098-2015-1-8-11
28. Жигалина Д.И., Скрыбин Н.А., Артюхова В.Г., Светлаков А.В., Лебедев И.Н. Преимплантационная генетическая диагностика на основе бластоцента: проблемы и перспективы. *Генетика.* 2016; 52(1): 5–13. DOI: 10.7868/S001667581601015X
29. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залеская С.А., Арутюнян А.М., Боровков И.М. Химиотерапия во время беременности: возможности и риски. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2019; 19(3): 81–85. DOI: 10.17116/rosakush20191903181
30. Ахмедова А.И., Любасовская Л.А., Мирошниченко И.И., Баймеева Н.В., Шмаков Р.Г. Воздействие химиотерапии на систему мать–плацента–плод: современное состояние проблемы. *Акушерство и Гинекология.* 2018; (9): 14–18. DOI: 10.18565/aig.2018.9.14-18
31. Hoellen F., Reibke R., Hornemann K., Thill M., Lueders D.W., Kelling K., et al. Cancer in pregnancy. Part I: basic diagnostic and therapeutic principles and treatment of gynecological malignancies. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012; 285(1): 195–205. DOI: 10.1007/s00404-011-2058-8
32. Durrani S., Akbar S., Heena H. Breast cancer during pregnancy. *Cureus.* 2018; 10(7): e2941. DOI: 10.7759/cureus.2941
33. Matthews M.L., Hurst B.S., Marshburn P.B., Usadi R.S., Papadakis M.A., Sarantou T. Cancer, fertility preservation, and future pregnancy: a comprehensive review. *Obstet. Gynecol. Int.* 2012; 2012: 953937. DOI: 10.1155/2012/953937
34. Hartnett K.P., Mertens A.C., Kramer M.R., Lash T.L., Spencer J.B., Ward K.C., Howards P.P. Pregnancy after cancer: Does timing of conception affect infant health? *Cancer.* 2018; 124(22): 4401–4407. DOI: 10.1002/cncr.31732
35. Botha M.H., Rajaram S., Karunaratne K. Cancer in pregnancy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2018; 143(Suppl 2):137–142. DOI: 10.1002/ijgo.12621
36. Пустотина О.А. Прегравидарная подготовка. *Медицинский совет.* 2017; (13): 64–70. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-13-64-70
37. Jadoul P., Guilmann A., Squifflet J., Luycx M., Votino R., Wyns C., Dolmans M.M. Efficacy of ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: lessons learned from 545 cases. *Hum. Reprod.* 2017; 32(5): 1046–1054. DOI: 10.1093/humrep/dex040
38. Goldrat O., Kroman N., Peccatori F.A., Cordoba O., Pistilli B., Lidegaard O., et al. Pregnancy following breast cancer using assisted reproduction and its effect on long-term outcome. *Eur. J. Cancer.* 2015; 51(12): 1490–1496. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.05.007

REFERENCES

1. Aleksandrova L.M., Starinsky V.V., Kaprin A.D., Samsonov Yu.V. Prevention of oncological diseases as the basis of interaction of oncological service with primary link of health care. *Research and Practical Medicine Journal.* 2017; 4(1): 74–80 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-1-10
2. Hepner A., Negrini D., Hase E.A., Exman P., Testa L., Trinconi A.F., et al. Cancer during pregnancy: the oncologist overview. *World J. Oncol.* 2019; 10(1): 28–34. DOI: 10.14740/wjon1177
3. Speller B., Micic S., Daly C., Pi L., Little T., Baxter N.N. Oncofertility decision support resources for women of reproductive age: systematic review. *J.M.I.R. Cancer.* 2019; 5(1): e12593. DOI: 10.2196/12593
4. Sanderson P.A., Critchley H.O., Williams A.R., Arends M.J., Saunders P.T. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum. Reprod. Update.* 2017; 23(2): 232–254. DOI: 10.1093/humupd/dmw042
5. Lambertini M., Del Mastro L., Pescio M.C., Andersen C.Y., Azim H.A. Jr, Peccatori F.A., et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *B.M.C. Med.* 2016; 14: 1. DOI: 10.1186/s12916-015-0545-7
6. Speller B., Sissons A., Daly C., Facey M., Kennedy E., Metcalfe K., Baxter N.N. An evaluation of oncofertility decision support resources among breast cancer patients and health care providers. *B.M.C. Health. Serv.*

- Res. 2019; 19(1): 101. DOI: 10.1186/s12913-019-3901-z
7. Carter J., Chi D.S., Brown C.L., Abu-Rustum N.R., Sonoda Y., Aghajanian C., et al. Cancer-related infertility in survivorship. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2010; 20(1): 2–8. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181bf7d3f
 8. Oktay K., Harvey B.E., Partridge A.H., Quinn G.P., Reinecke J., Taylor H.S., et al. Fertility Preservation in Patients With cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36(19): 1994–2001. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.1914
 9. Ter Welle-Butalid M.E.E., Vriens I.J.H.I., Derhaag J.G.J., Leter E.M.E., de Die-Smulders C.E.C., Smidt M.M., et al. Counseling young women with early breast cancer on fertility preservation. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2019; 36(12): 2593–2604. DOI: 10.1007/s10815-019-01615-6
 10. Waimey K.E., Smith B.M., Confino R., Jeruss J.S., Pavone M.E. Understanding fertility in young female cancer patients. *J. Womens. Health. (Larchmt)*. 2015; 24(10): 812–818. DOI: 10.1089/jwh.2015.5194
 11. Jones G., Hughes J., Mahmoodi N., Smith E., Skull J., Ledger W. What factors hinder the decision-making process for women with cancer and contemplating fertility preservation treatment? *Hum. Reprod. Update*. 2017; 23(4): 433–457. DOI: 10.1093/humupd/dmx009
 12. Speller B., Metcalfe K., Kennedy E.D., Facey M., Greenblatt E., Scheer A.S., et al. The “Begin Exploring fertility options, risks and expectations” (before) decision aid: development and alpha testing of a fertility tool for premenopausal breast cancer patients. *B.M.C. Med. Inform. Decis. Mak.* 2019; 19(1): 203. DOI: 10.1186/s12911-019-0912-y
 13. Schmitz C., Baum J., Lax H., Lehmann N., Gromke T., Beelen D.W., et al. fertility preservation and fulfillment of parenthood after treatment of hematological malignancies: results from the ‘aftercare in blood cancer survivors’ (ABC) study. *Int. J. Clin. Oncol.* 2020; 25(6): 1187–1194. DOI: 10.1007/s10147-020-01639-4
 14. Raphael J., Trudeau M.E., Chan K. Outcome of patients with pregnancy during or after breast cancer: a review of the recent literature. *Curr. Oncol.* 2015; 22(Suppl 1): S8–S18. DOI: 10.3747/co.22.2338
 15. van de Loo L.E.X.M., van den Berg M.H., Overbeek A., van Dijk M., Damen L., Lambalk C.B., et al.; DCOG LATER-VEVO Study Group. Uterine function, pregnancy complications, and pregnancy outcomes among female childhood cancer survivors. *Fertil. Steril.* 2019; 111(2): 372–380. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.016
 16. Trefoux-Bourdet A., Reynaud-Bougnoix A., Body G., Ouldamer L. Pregnancy after breast cancer: A literature review. *Presse. Med.* 2019; 48(4): 376–383. DOI: 10.1016/j.lpm.2019.01.011
 17. Spears N., Lopes F., Stefansdottir A., Rossi V., De Felici M., Anderson R.A., Klinger F.G. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum. Reprod. Update*. 2019; 25(6): 673–693. DOI: 10.1093/humupd/dmz027
 18. Elgindy E., Sibai H., Abdelghani A., Mostafa M. Protecting ovaries during chemotherapy through gonad suppression: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2015; 126(1): 187–195. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000905
 19. Hickman L.C., Llarena N.C., Valentine L.N., Liu X., Falcone T. Preservation of gonadal function in women undergoing chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of the potential role for gonadotropin-releasing hormone agonists. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2018; 35(4): 571–581. DOI: 10.1007/s10815-018-1128-2
 20. Valachis A., Tsali L., Pesce L.L., Polyzos N.P., Dimitriadis C., Tsalis K., Mauri D. Safety of pregnancy after primary breast carcinoma in young women: a meta-analysis to overcome bias of healthy mother effect studies. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2010; 65(12): 786–793. DOI: 10.1097/OGX.0b013e31821285bf
 21. Stern H.J. Preimplantation genetic diagnosis: prenatal testing for embryos finally achieving its potential. *J. Clin. Med.* 2014; 3(1): 280–309. DOI: 10.3390/jcm3010280
 22. Bentivegna E., Maulard A., Pautier P., Chargari C., Gouy S., Morice P. Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: a systematic review of the literature. *Fertil. Steril.* 2016; 106(5): 1195–1211.e5. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.032
 23. Tang M., Webber K. Fertility and pregnancy in cancer survivors. *Obstet. Med.* 2018; 11(3): 110–115. DOI: 10.1177/1753495X18757816
 24. Lambertini M., Ginsburg E.S., Partridge A.H. Update on fertility preservation in young women undergoing breast cancer and ovarian cancer therapy. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2015; 27(1): 98–107. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000138
 25. Dobrokhotova Yu.E., Morozova K.V. Opportunities for ovarian reserve preservation in the treatment of oncological diseases. *Gynecology*. 2019; 21(6): 21–22 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190709
 26. Dobrokhotova Yu.E., Arakelov S.E., Danelyan S.Zh., Borovkova E.I., Zykov A.E., Zalesskaya S.A., Nagaytseva E.A. Breast cancer associated with pregnancy: a clinical case. *Gynecology*. 2018; 20(1): 102–108 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.102-108
 27. Laktionov K.P., Nikolaenko L.O., Berishvili A.I. Breast cancer and woman's reproductive function (literature review). *Tumors of Female Reproductive System*. 2015; 11(1): 8–11 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17650/1994-4098-2015-1-8-11
 28. Zhigalina D.I., Skryabin N.A., Lebedev I.N., Artyukhova V.G., Svetlakov A.V. Preimplantation genetic diagnosis by blastocentesis: problems and perspectives. *Russian Journal of Genetics*. 2016; 52(1):

- 1–7 (In Russ., English abstract). DOI: 10.1134/S1022795416010154
29. Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Zalesskaya S.A., Arutyunyan A.M., Borovkov I.M. Chemotherapy during pregnancy: opportunities and risks. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019; 19(3): 81–85 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/ro-sakush201903181
30. Akhmedova A.I., Lyubasovskaya L.A., Miroshnichenko I.I., Baimeeva N.V., Shmakov R.G. Impact of chemotherapy on the mother–placenta–fetus system: the current status of the problem. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2018; (9): 14–18 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18565/aig.2018.9.14–18
31. Hoellen F., Reibke R., Hornemann K., Thill M., Luedders D.W., Kelling K., et al. Cancer in pregnancy. Part I: basic diagnostic and therapeutic principles and treatment of gynecological malignancies. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012; 285(1): 195–205. DOI: 10.1007/s00404-011-2058-8
32. Durrani S., Akbar S., Heena H. Breast cancer during pregnancy. *Cureus*. 2018; 10(7): e2941. DOI: 10.7759/cureus.2941
33. Matthews M.L., Hurst B.S., Marshburn P.B., Usadi R.S., Papadakis M.A., Sarantou T. Cancer, fertility preservation, and future pregnancy: a comprehensive review. *Obstet. Gynecol. Int.* 2012; 2012: 953937. DOI: 10.1155/2012/953937
34. Hartnett K.P., Mertens A.C., Kramer M.R., Lash T.L., Spencer J.B., Ward K.C., Howards P.P. Pregnancy after cancer: Does timing of conception affect infant health? *Cancer*. 2018; 124(22): 4401–4407. DOI: 10.1002/cncr.31732
35. Botha M.H., Rajaram S., Karunaratne K. Cancer in pregnancy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2018; 143(Suppl 2):137–142. DOI: 10.1002/ijgo.12621
36. Pustotina O.A. Preconception preparation. *Medical Council*. 2017; (13): 64–70 (In Russ., English abstract). DOI:10.21518/2079-701X-2017-13-64-70
37. Jadoul P., Guilmain A., Squifflet J., Luyckx M., Votino R., Wyns C., Dolmans M.M. Efficacy of ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: lessons learned from 545 cases. *Hum. Reprod.* 2017; 32(5): 1046–1054. DOI: 10.1093/humrep/dex040
38. Goldrat O., Kroman N., Peccatori F.A., Cordoba O., Pistilli B., Lidegaard O., et al. Pregnancy following breast cancer using assisted reproduction and its effect on long-term outcome. *Eur. J. Cancer*. 2015; 51(12): 1490–1496. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.05.007

ВКЛАД АВТОРОВ

Петров Ю.А.

Разработка концепции — формирование идеи, развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных научной литературы, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Купина А.Д.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ данных научной литературы.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Шаталов А.Е.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ данных научной литературы.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Petrov Yu.A.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Conducting research — record collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout; critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Kupina A.D.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — analysis of scientific literature.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Shatalov A.E

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — analysis of scientific literature.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Петров Юрий Алексеевич* — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2348-8809>

Контактная информация: e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru; тел.: +7(928)279-75-75;

пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия.

Купина Анастасия Дмитриевна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-1676-4649>

Шаталов Александр Евгеньевич — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8102-2460>

Yuriy A. Petrov* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Obstetrics and Gynaecology No. 2, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-2348-8809>

Contact information: e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru; tel.: +7(928)279-75-75;

Nakhichevanskiy per., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia.

Anastasia D. Kupina — Clinical Resident, Chair of Obstetrics and Gynaecology No. 2, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-1676-4649>

Alexander E. Shatalov — Clinical Resident, Chair of Obstetrics and Gynaecology No. 2, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8102-2460>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-175-183>

© О. Е. Осадчий, 2020

ЧЕМ ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ ОТЛИЧАЕТСЯ ОТ ТРАДИЦИОННОЙ УЧЕБНОЙ ПРОГРАММЫ В МЕДИЦИНСКОМ ОБРАЗОВАНИИ?

О. Е. Осадчий*Университет Ольборга,
Фредрик Байерс Вай 7Е, Ольборг 9220, Дания*

АННОТАЦИЯ

Дистанционное обучение, получившее широкое распространение в последнее время в связи с пандемией COVID-19, имеет ряд отличительных особенностей в сравнении с традиционной системой преподавания. Его преимущество состоит в доступности учебного онлайн-курса в любое время и из любой точки доступа в Интернет, что дает студенту возможность организовать занятия по удобному гибкому графику, находясь в домашних условиях и совмещая обучение с другими видами повседневной активности. Подача учебного материала в режиме онлайн является более разноплановой в связи с использованием мультимедийных компьютерных программ, которые позволяют объединить в рамках одной учебной тематики материалы разного характера: тексты, презентации PowerPoint, компьютерные анимации, видеоклипы и аудиофайлы. Работа с учебными материалами может занимать различное время для разных студентов в зависимости от уровня базисных знаний и мотивации к учебе, что делает процесс обучения более индивидуальным. В отличие от традиционного формата образования, где центральную роль в контроле обучения играет преподаватель, при дистанционном обучении основную ответственность несет сам студент. В этом отношении успех дистанционного обучения зависит от самодисциплины, умения рационально планировать время и отслеживать индивидуальный прогресс в приобретении знаний. Процесс обучения становится более активным в связи с использованием заданий для самоконтроля, работой с различными информационными ресурсами, доступными в Интернете, и участием в обсуждении учебных вопросов в рамках онлайн-форума, веб-чата или обмена текстовыми сообщениями. К недостаткам дистанционного обучения следует отнести его зависимость от уровня внутренней мотивации студента для самостоятельных занятий и ограничение социальных контактов, ведущее к изоляции. В целом при разработке учебного курса компьютерные технологии необходимо рассматривать как технический инструмент, отдавая приоритет содержательной базе дистанционного обучения и ее соответствию конечным целям программы образования в медицине.

Ключевые слова: образовательный процесс, дистанционное обучение, медицинское образование

Конфликт интересов: автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Осадчий О.Е. Чем дистанционное обучение отличается от традиционной учебной программы в медицинском образовании? *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(5): 175–183. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-175-183>

Поступила 03.08.2020

Принята после доработки 26.08.2020

Опубликована 29.10.2020

WHAT IS THE DIFFERENCE BETWEEN ONLINE LEARNING AND TRADITIONAL TEACHING IN MEDICAL EDUCATION?

Oleg E. Osadchii

Aalborg University,
Fredrik Bajers Vej 7E, Aalborg 9220, Denmark

ABSTRACT

The online learning, which is now widely implemented owing to the constraints imposed by COVID-19 pandemic, offers many advantages when compared to the traditional teaching. The online teaching course is available to student any time and can be accessed from any location, providing there is a connection to the Internet, which allows remote learning at home using a flexible and convenient study schedule that does not disturb other daily activities. The online course contains more informative learning materials, because the multimedia software enables to combine a variety of diverse elements within a given teaching unit, such as texts, PowerPoint presentations, computer animations, video clips, and audio files. The amount of time needed to go through the topics of the online course can be variable for different students, depending on their basic knowledge and motivation for learning, thus supporting more personalized learning experience. In contrast to the traditional teaching, that applies a teacher-centered approach, with online teaching the students become independent learners taking the main responsibility for the knowledge acquisition. Therefore, the students' ability to succeed with online learning is critically determined by the self-discipline, rational time management skills, and monitoring the individual progress. While traditional teaching is largely based on passive learning through memorization of information by student, the online course offers multiple opportunities for self-directed, active learning, including questions for self-assessment, the web links to the relevant learning resources, and the interaction with peers using text messengers, discussion forums and web chats. The weak points of the online learning approach are that the self-studies are easy to procrastinate when the student is not strongly motivated to learn, and that it limits social contacts, leading to the feeling of isolation. Importantly, when developing the online learning course, the computer technology is supposed to be just a technical instrument, whereas the main emphasis is placed on the quality of teaching materials and their relevance to the objectives of the medical curriculum.

Keywords: educational process, online learning, medical education

Conflict of interest: the author declares no conflict interest.

For citation: Osadchii O.E. What is the Difference between Online Learning and Traditional Teaching in Medical Education? *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(5): 175–183. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-175-183>

Submitted 03.08.2020

Revised 26.08.2020

Published 29.10.2020

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 внесла серьезные изменения в нашу жизнь, наложив в том числе отпечаток на динамику образовательного процесса в медицинском университете. Необходимость самоизоляции и соблюдения мер по снижению распространения коронавирусной инфекции способствовали широкому использованию дистанционного обучения в реализации различных аспектов образовательной программы, включая проведение лекций, семинаров, текущего конт-

роля знаний студентов и заключительных экзаменов по каждому из предметов [1]. С учетом сложившейся сейчас эпидемиологической обстановки дистанционное обучение, очевидно, будет оставаться преобладающей или даже единственно возможной формой обучения в большинстве университетов в ближайшее время.

Вместе с тем нужно отметить, что использование дистанционного обучения в последние месяцы было сопряжено с некоторыми заблуждениями, касающимися сути данного подхода

в преподавании и его роли в образовательном процессе. Первое из них состоит в том, что дистанционное обучение является новой образовательной стратегией, не имеющей аналогов в прошлом. На самом деле это не так. Поиск в электронной базе данных PubMed по ключевым словам «e-learning», «web based learning» и «online learning» в заголовке статьи дает ссылки на большой массив публикаций (более 1500 источников) по данной тематике, причем наиболее ранние из них датируются 1998 годом. Таким образом, дистанционное обучение используется в мировой академической практике уже более 20 лет, в основном как элемент, дополняющий преподавание в традиционном формате. Опыт дистанционного обучения, накопленный за эти годы, несомненно, должен помочь в разработке наиболее оптимальных вариантов учебной программы в настоящее время. Другое распространенное ошибочное мнение заключается в том, что дистанционное обучение является простым дублированием традиционной системы преподавания, отличаясь от нее только технологическими преимуществами. Суть процесса представляется связанной с размещением ранее разработанных учебных материалов (тексты лекций, слайды презентаций, и др.) на веб-странице, к которой есть свободный доступ у широкой аудитории студентов и преподавателей, без каких-либо принципиальных изменений содержательной базы. Подобно тому как электронные версии академических журналов и книг идентичны соответствующим печатным экземплярам, дистанционный курс обучения нередко рассматривается как электронная копия традиционной учебной программы. Такой взгляд на вещи игнорирует возможности дистанционного обучения как самостоятельного инструмента в образовательном процессе, имеющего ряд принципиальных отличительных особенностей [2–4]. Цель данной статьи состоит в рассмотрении преимуществ и недостатков дистанционного обучения в сравнении с традиционной формой преподавания.

КАК ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ?

Дистанционное обучение может происходить в синхронном и асинхронном формате [1, 5, 6]. Примером синхронного формата является чтение лекций, используя программу для проведения телеконференций (например, Zoom, Teams и др.), что позволяет преподавателю и студентам общаться в режиме реального времени. Другим вариантом является проведение индивидуальных консультаций в рамках веб-чата, например в программе Skype. Достоинством синхронного

формата обучения является возможность непосредственного общения и визуального контакта через веб-камеру, что создает ощущение социальной причастности к учебному процессу. Видеофайл лекции затем загружается в онлайн-систему и может быть просмотрен повторно.

Асинхронный формат обучения включает обсуждение учебных вопросов на онлайн-форуме, обмен сообщениями и файлами по e-mail и текстовым мессенджерам (WhatsApp), переписку в социальных сетях (Facebook) и т.д. Помимо этого, в распоряжении студента есть веб-страница, содержащая образовательные ресурсы различного характера: тексты, презентации PowerPoint, видеоклипы, компьютерные анимации, интерактивные программы, которые используются для самостоятельной работы.

Дистанционное обучение в целом является эффективным инструментом для приобретения знаний [7–9]. Оно имеет ряд преимуществ в сравнении с традиционной формой преподавания, которые условно можно разделить на две категории, включая технические и финансовые аспекты обучения в режиме онлайн и его роль в реализации целей образовательной программы.

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ОБЩИХ АСПЕКТОВ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Одно из очевидных преимуществ дистанционного обучения состоит в том, что оно удобно для студента и легко вписывается в его повседневный распорядок жизни. Учебные материалы, подготовленные преподавателем, доступны для использования в режиме онлайн 24 часа в сутки 7 дней в неделю. Поэтому работа с ними может происходить по гибкому графику в любое удобное время и из любого местонахождения при наличии доступа в Интернет. Иначе говоря, понятия «учебное расписание» и «классная комната», которые имеют конкретное содержание в традиционном формате учебной программы, при дистанционном обучении существуют в бесконечном множестве вариантов. Более того, индивидуальный график занятий может принимать различные формы. Студент чаще всего выбирает отдельное время, чтобы полностью сконцентрироваться на работе с компьютером, однако возможны и другие варианты занятий. Например, учебные материалы иногда подготовлены в виде аудиофайлов (подкасты, MP3-файлы) для прослушивания с помощью приложений для смартфона, и в этом случае обучение может осуществляться параллельно с другими видами повседневной активности, например во вре-

мя прогулки по парку, занятий в фитнес-центре или поездки в общественном транспорте. Освоение учебной программы становится более комфортным и социально адаптированным.

При дистанционном обучении возможность свободного выбора места и времени для занятий создает преимущества финансового характера. Доступ к учебным материалам возможен в удаленном режиме, по месту проживания студента, в связи с чем снижаются расходы на транспорт, питание в столовой и др. Более того, свободный график занятий создает дополнительные возможности для студентов, совмещающих учебу с работой, например в качестве среднего медицинского персонала в больнице. Принимая во внимание эти обстоятельства, дистанционное обучение в целом является менее затратным для бюджета студента или его семьи в сравнении с традиционной формой обучения.

В перечне преимуществ отметим также, что дистанционное обучение стимулирует развитие навыков компьютерной грамотности студентов. Опыт работы с компьютерными программами представляет ценность с профессиональной точки зрения и может быть включен в персональное резюме специалиста.

С позиций университета дистанционное обучение является технически удобным и экономически выгодным видом образовательной деятельности [10, 11]. После того как учебный курс полностью разработан, в него легко вносить обновления, включать дополнительные материалы, экзаменационные вопросы и т.д. Несколько учебных заведений могут кооперироваться в использовании имеющихся в их распоряжении образовательных ресурсов, что экономит время и усилия, потраченные на разработку материалов. Обучение в дистанционном режиме не имеет ограничений, связанных с возможностями физической инфраструктуры университета. Учебный курс может транслироваться на сколь угодно большую аудиторию пользователей (в зависимости от возможностей сервера), поэтому университет может увеличить набор студентов, получая, таким образом, дополнительные доходы. Обслуживание электронной учебной программы более экономно с точки зрения использования человеческих ресурсов, включая штат преподавателей и сотрудников учебной части. Кроме того, дистанционное обучение имеет более простую логику, поскольку его процесс полностью автоматизирован.

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ И ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС

Дистанционное обучение уже в первые годы после его появления рассматривалось как стратегически важный элемент в системе высшего медицинского образования. Наиболее категоричные прогнозы предсказывали «вымирание» университетов, которые будут неспособны разработать онлайн-вариант своей учебной программы [12]. Внедрение дистанционного обучения на начальном этапе, следовательно, было продиктовано в том числе соображениями конкурентоспособности университетов на рынке образовательных услуг. Обратная сторона медали заключается в том, что дистанционное обучение иногда использовалось с целью сделать образовательный процесс более технологичным и современным (повысив тем самым рейтинг образовательной программы) вне зависимости от того, в какой мере это способствовало решению задач обучения студентов-медиков [13]. Такая практика коренилась отчасти в неправильном понимании концептуальных основ дистанционного образования. Необходимо принимать во внимание, что дистанционное обучение не является простым аналогом традиционного преподавания, прежде всего по той причине, что оно представляет принципиально иную философию образовательного процесса [1, 14]. В традиционной учебной программе центральной фигурой является преподаватель (teacher-centered approach), который полностью контролирует учебный процесс, определяя, что и когда должен выучить студент [15, 17]. Напротив, при дистанционном обучении центральным участником образовательного процесса становится непосредственно сам студент (student-centered approach), поскольку он самостоятельно принимает решение, как организовать собственный график занятий, по какому принципу построить процесс обучения (например, сугубо индивидуально или путем обсуждения учебных заданий в режиме онлайн с другими студентами и преподавателем) и какие информационные ресурсы, доступные в Интернете, использовать для подготовки [3, 4, 16]. По мнению Harden [18], контраст в диапазоне доступных возможностей и свободе их выбора настолько велик, что студента можно сравнить с «птицей в клетке», когда используется традиционный формат преподавания, либо с «парящим орлом» в условиях дистанционного обучения.

Какие характеристики определяют специфику дистанционного обучения в сравнении с традиционной программой? Первой отличительной особенностью является более разносторонняя

форма подачи материала. Поскольку дистанционное обучение сопряжено с использованием мультимедийных технологий, оно позволяет объединить в рамках одной учебной тематики образовательные материалы разного характера (тексты, лекционные слайды, компьютерные анимации, видеоклипы, аудиофайлы и т.д.). Существуют компьютерные программы, дающие возможность работать с виртуальными пациентами различного профиля, программы для симуляционного обучения и др. Образовательный процесс, таким образом, становится более содержательным и информативным.

Другой важный аспект состоит в адаптации стиля преподавания к дистанционной модели обучения [3, 5, 17]. В традиционной системе обучения преподаватель при чтении лекции зачастую отталкивается от общей принципиальной идеи, импровизируя по ходу изложения и полагаясь на свое ораторское искусство. В дистанционном обучении, особенно при использовании текстов или аудиофайлов, акцент смещается на подготовку учебных материалов с хорошо продуманной общей структурой, четко сформулированными определениями и сжатыми объяснениями. Процесс обучения в основном сфокусирован на обозначении узловых моментов и концептуальных взаимосвязей; эти ключевые элементы используются затем как отправная точка для самостоятельной работы студента с дополнительными информационными ресурсами, в процессе которой происходит консолидация знаний [3, 5, 6].

Отличительная особенность дистанционного обучения состоит также в принципиально ином векторе взаимоотношений между преподавателем и студентом [1, 6, 13]. В традиционном формате преподавания они обычно строятся по принципу императивного контроля, тогда как при дистанционном обучении отношения переходят в плоскость конструктивного партнерства для решения общей задачи. Образовательная среда становится менее иерархичной по своей форме. Преподаватель, читающий лекцию с трибуны в аудитории, воспринимается как оракул, в то время как при обсуждении учебной темы в онлайн-форуме он просто является одним из участников дискуссии, координируя процесс обсуждения. В общем виде в дистанционном обучении преподаватель играет роль инструктора, который ориентирует студента в информационном пространстве и является источником эффективной обратной связи, предоставляя, при необходимости, консультации по тем или иным вопросам учебной программы [3, 6, 9]. Таким образом, в рамках этих отноше-

ний студент приобретает значительно большую меру ответственности за процесс своего обучения. Внутренняя мотивация к приобретению знаний, самодисциплина, умение рационально планировать время, определять приоритеты, отслеживать индивидуальный прогресс в обучении и критически оценивать свои сильные и слабые стороны становятся абсолютно необходимыми качествами для успешного решения задач учебной программы. В этом смысле дистанционное обучение является одним из элементов реальной жизни, где студенту приходится самостоятельно принимать решения и определять меру, в которой возможно совершенствование своих личных профессиональных качеств для достижения амбициозных жизненных целей.

Подобно тому как каждый преподаватель имеет свой стиль в объяснении материала, каждый студент имеет индивидуальный стиль обучения. Учебная программа в ее традиционном виде, к сожалению, не ориентирована на учет этих индивидуальных особенностей [15, 17]. Например, формат обычной лекции всегда строго определен во времени и одинаков для всех студентов. В отличие от этого, формат дистанционного обучения более гибок и индивидуален. При просмотре видеолекции студент может в любое время остановиться, вернуться к ее началу, повторить наиболее важные фрагменты лекции заново либо прервать ее просмотр в связи с необходимостью обсудить неясные вопросы с другими студентами или преподавателем в режиме онлайн. Студент сам определяет более трудные для него разделы учебной программы, требующие серьезной проработки, и более легкие темы, которые изучаются быстрее. В этом состоит отличие от традиционного формата преподавания, где количество часов, отведенных на каждую тему, определено учебным расписанием и является одинаковым для всех студентов.

Таким образом, дистанционное обучение может осуществляться в индивидуальном ритме, который неодинаков для разных студентов в связи с различиями в уровне базисных знаний, разной мотивацией к учебе и другими факторами. В целом дистанционное обучение меняет логику образовательного процесса в том смысле, что вместо жесткой системы, к которой студент должен приспособиться, предлагается гибкая система, адаптированная к его возможностям [7, 13].

Связь студента с преподавателем при дистанционном обучении также становится более индивидуальной. Практика показывает, что при чтении обычной лекции в аудитории

многие студенты стесняются задавать вопросы из-за нежелания привлекать публичное внимание или опасения показаться неосведомленным. При дистанционном обучении эта проблема отпадает, поскольку вопросы могут быть адресованы преподавателю лично по электронной почте или текстовым мессенджерам. Наконец, еще одним отличием дистанционного обучения от традиционной программы является акцент на активное использование студентом возможностей виртуальной образовательной среды [8, 9]. Традиционный формат обучения является пассивным по своей сути — преподаватель выступает в роли источника знаний, которые он передает во время лекций и семинаров, а роль студента состоит в запоминании полученной информации [15]. В этом отношении дистанционное обучение является более активным по содержанию [1, 6, 7]. Помимо учебных материалов, студент получает вопросы проблемного характера, что необходимо не только для самоконтроля и закрепления пройденного материала, но и приобретения навыков использования теоретических знаний для решения конкретной медицинской задачи. Кроме того, учебные материалы обычно содержат ссылки на полезные информационные ресурсы, включая медицинские журналы и книги, электронные коллекции гистологических и анатомических препаратов, репозитории рентгеновских снимков, электрокардиограмм, ссылки на аудиофайлы с записью дыхательных шумов, тонов сердца и многое другое. Студент приобретает опыт активного поиска информации и ее обработки. Эти навыки будут востребованы в процессе медицинской деятельности после окончания университета, позволяя врачу своевременно получать необходимую информацию из Интернета и пополнять свои профессиональные знания. Важным элементом активного обучения также является обсуждение учебных материалов в формате онлайн-форумов, чатов, индивидуальных текстовых сообщений и др. Последнее предусматривает обмен мнениями, аргументами и источниками информации, что делает процесс обучения более интерактивным и динамичным.

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ И ТЕОРИЯ ОБУЧЕНИЯ

По мнению психологов, при дистанционном обучении усваивается больший объем информации в сравнении с традиционной формой занятий [14]. Причина состоит в том, что повторное обращение к учебному материалу, который вызывает затруднения, приводит к передаче дополнительной информации в долговременную па-

мять. Индивидуальный характер обучения также способствует более глубокому пониманию предмета. При традиционной форме занятий в классе уровень подачи материала преподавателем больше определяется подготовленностью и степенью участия в обсуждении группы студентов в целом, нежели отдельных индивидов. Обсуждение темы лимитировано временем, отведенным для занятия, а не временем, необходимым для переработки полученной информации, которое индивидуально для каждого студента. В итоге объяснение материала преподавателем может быть слишком быстрым для одних студентов и медленным для других. При дистанционном обучении ситуация принципиально иная. Процесс обучения происходит по циклу, состоящему из нескольких элементов: (1) просмотр учебного материала; (2) пауза, необходимая для осмысления полученной информации; (3) повторный возврат к учебному материалу с концентрацией внимания на его наиболее сложных фрагментах; (4) интеграция новой информации с базисными знаниями студента и его предыдущим опытом [14]. Дальнейшее закрепление знаний происходит путем объяснения учебного материала другим студентам в процессе общения онлайн. Знания, полученные таким образом, имеют более долгую выживаемость, поскольку они были добыты за счет активных усилий самого студента в процессе обучения.

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ В ГЛОБАЛЬНОЙ ПЕРСПЕКТИВЕ

Дистанционное обучение приобретает особое значение в связи с современной тенденцией к глобализации медицинского образования [19]. Стирание барьеров национального, культурного и религиозного характера, расширение международного сотрудничества, увеличение мобильности студентов и преподавателей являются реалиями сегодняшнего дня. В мировом масштабе развитие системы подготовки медицинских специалистов идет по пути создания единого виртуального образовательного пространства, которое объединит большую группу университетов в международный консорциум, обеспечивающий реализацию инновационной программы онлайн-обучения для студентов из разных стран [20, 21]. Данный проект (обозначенный как «виртуальная медицинская школа» с участием 50 университетов из 16 стран) позволит интегрировать знания и опыт ведущих экспертов, обеспечить свободный доступ к лучшим образовательным ресурсам, внести единые стандарты в учебную программу и адаптировать ее к потребностям системы здравоохранения в современных условиях [20]. Предполагается, что в долговременной

перспективе развитие дистанционного обучения кардинально изменит качество медицинского образования и сделает его более доступным, в том числе для студентов из малообеспеченных слоев населения.

НЕДОСТАТКИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ

Обучение в дистанционном формате может быть сложным в связи с барьерами психологического характера [2, 6, 13]. В условиях, когда студент сам планирует свой график занятий, всегда велик соблазн перенести их на завтра (наверстать упущенное потом), особенно если для этого есть формальные поводы, например совмещение учебы с работой, семейные обязанности и др. В итоге учебная программа не осваивается в необходимом объеме в отведенные для этого сроки.

Другой недостаток дистанционного обучения заключается в эффекте социальной изоляции. Виртуальная переписка не является эквивалентом живого общения с однокурсниками и преподавателями в университете, поэтому, когда обучение в течение длительного времени полностью осуществляется в удаленном режиме, оно провоцирует чувство одиночества и депрессию.

С точки зрения преподавателя, переход от традиционного обучения к дистанционной программе в большинстве случаев не является легким [10, 22]. Уровень преподавательского мастерства сильно зависит от контекста учебной программы, поэтому совершенство, достигнутое в преподавании в рамках традиционной программы, не гарантирует автоматически высокий уровень профессионализма в дистанционном обучении. Переход на новую форму обучения часто сопряжен с переосмыслением своей роли как преподавателя и кардинальным изменением стиля преподавания, который складывался годами. Диссонанс между накопленным ранее педагогическим опытом и новыми требованиями к организации учебного процесса может создавать негативный фон, снижая мотивацию преподавателя в выполнении своих обязанностей [22]. Организация дистанционного обучения требует

финансовых вложений и организационных усилий для создания необходимой инфраструктуры на начальном этапе. Необходимо приобретение компьютерной техники, программного обеспечения, выделение помещений для сервера и компьютерных лабораторий и организация службы технической поддержки. Преподаватели и студенты должны пройти тренировочный курс по использованию компьютерных программ в образовательном процессе.

Дистанционное обучение в силу своей специфики не может быть использовано в отношении всех элементов образовательной программы, например для выполнения лабораторных работ, приобретения медицинских практических навыков или навыков коммуникации с пациентом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преимущества и недостатки дистанционного обучения должны оцениваться с точки зрения задач образовательного процесса, при понимании, что приоритетное значение имеет содержание учебной программы, а не ее форма. По сути, компьютерные технологии являются не более чем техническим инструментом в дистанционной учебной программе, так же как лекционные слайды или мел и доска являются инструментами для преподавания в традиционном формате. Насколько эффективно используются доступные ресурсы и средства для подготовки грамотного медицинского специалиста, во многом зависит от энтузиазма и компетенции преподавателей, а в более широком смысле — от стандартов образовательной среды, сложившейся в университете. Дальнейшее совершенствование опыта преподавания, безусловно, позволит раскрыть в более полном объеме возможности дистанционного обучения в реализации целей медицинской образовательной программы.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Автор заявляет об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The author declares that no financial support was received for the research.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Crow J., Murray J.A. Online distance learning in biomedical sciences: community, belonging and presence. *Adv. Exp. Biol. Med.* 2020; 1235: 165–178. DOI: 10.1007/978-3-030-37639-0_10
2. Sieber J.E. Misconceptions and realities about teaching online. *Sci. Eng. Ethics.* 2005; 11(3): 329–340. DOI: 10.1007/s11948-005-0002-7
3. Ellaway R., Masters K. AMEE Guide 32: e-Learning in medical education Part 1: Learning, teaching and assessment. *Med. Teach.* 2008; 30(5): 455–473. DOI: 10.1080/01421590802108331
4. Ellaway R., Masters K. e-Learning in medical education Guide 32 Part 2: Technology, management

- and design. *Med. Teach.* 2008; 30(5): 474–489. DOI: 10.1080/01421590802108349
5. Minasian-Batmanian L.C. Guidelines for developing an online learning strategy for your subject, *Med. Teach.* 2002; 24(6): 645–647, DOI: 10.1080/0142159021000063998
 6. McKimm J., Jollie C., Cantillon P. ABC of learning and teaching: Web based learning. *Br. Med. J.* 2003; 326(7394): 870–873. DOI: 10.1136/bmj.326.7394.870
 7. Ruiz J.G., Mintzer M.J., Leipzig R.M. The impact of E-learning in medical education. *Acad. Med.* 2006; 81(3): 207–212. DOI: 10.1097/00001888-200603000-00002
 8. Cook D.A., Dupras D.M. A practical guide to developing effective web-based learning. *J. Gen. Intern. Med.* 2004; 19(6): 698–707. DOI: 10.1111/j.1525-1497.2004.30029.x
 9. Lau F., Bates J.J. A review of e-learning practices for undergraduate medical education. *Med. Syst.* 2004; 28(1): 71–87. DOI: 10.1023/b:joms.0000021522.30587.ff
 10. Cantrell S.W., O'Leary P., Ward K.S. Strategies for success in online learning. *Nurs. Clin. North. Am.* 2008; 43(4): 547–555. DOI: 10.1016/j.cnur.2008.06.003
 11. O'Doherty D., Dromey M., Loughheed J., Hannigan A., Last J., McGrath D. Barriers and solutions to online learning in medical education — an integrative review. *BMC Med. Educ.* 2018; 18(1): 130. DOI: 10.1186/s12909-018-1240-0
 12. Van Horn R. Technology. *Phi. Delta Kappan.* 1996; February: 796.
 13. Cook D.A. Web-based learning: pros, cons and controversies. *Clin. Med. (Lond).* 2007; 7(1): 37–42. DOI: 10.7861/clinmedicine.7-1-37
 14. Clark D. Psychological myths in e-learning. *Med. Teach.* 2002; 24(6): 598–604. DOI: 10.1080/0142159021000063916
 15. Осадчий О.Е. Интегрированная учебная программа: современная инновационная стратегия в медицинском образовании. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2020; 27(4): 51–61. DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-4-51-61
 16. Cook D.A. Where are we with Web-based learning in medical education? *Med. Teach.* 2006; 28(7): 594–598. DOI: 10.1080/01421590601028854
 17. Shovein J., Huston C., Fox S., Damazo B. Challenging traditional teaching and learning paradigms: online learning and emancipatory teaching. *Nurs. Educ. Perspect.* 2005; 26(6): 340–343.
 18. Harden R.M. E-learning-caged bird or soaring eagle? *Med. Teach.* 2008; 30(1): 1–4. DOI: 10.1080/01421590801938878
 19. Harden R. International medical education and future directions: a global perspective. *Acad. Med.* 2006; 81(12): S22–S29. DOI: 10.1097/01.ACM.0000243411.19573.58
 20. Harden R.M., Hart I.R. An international virtual medical school (IVIMEDS): the future for medical education? *Med. Teach.* 2002; 24(3): 261–267. DOI: 10.1080/01421590220141008
 21. Neame R., Murphy B., Stitt F., Rake M. Virtual medical school life in 2025: a students' diary. *Br. Med. J.* 1999; 319(7220): 1296. DOI: 10.1136/bmj.319.7220.1296
 22. Maggio L.A., Daley B.J., Pratt D.D., Torre D.M. Honoring thyself in the transition to online teaching. *Acad. Med.* 2018; 93(8): 1129–1134. DOI: 10.1097/ACM.0000000000002285

REFERENCES

1. Crow J., Murray J.A. Online distance learning in bio-medical sciences: community, belonging and presence. *Adv. Exp. Biol. Med.* 2020; 1235: 165–178. DOI: 10.1007/978-3-030-37639-0_10
2. Sieber J.E. Misconceptions and realities about teaching online. *Sci. Eng. Ethics.* 2005; 11(3): 329–340. DOI: 10.1007/s11948-005-0002-7
3. Ellaway R., Masters K. AMEE Guide 32: e-Learning in medical education Part 1: Learning, teaching and assessment. *Med. Teach.* 2008; 30(5): 455–473. DOI: 10.1080/01421590802108331
4. Ellaway R., Masters K. e-Learning in medical education Guide 32 Part 2: Technology, management and design. *Med. Teach.* 2008; 30(5): 474–489. DOI: 10.1080/01421590802108349
5. Minasian-Batmanian L.C. Guidelines for developing an online learning strategy for your subject, *Med. Teach.* 2002; 24(6): 645–647, DOI: 10.1080/0142159021000063998
6. McKimm J., Jollie C., Cantillon P. ABC of learning and teaching: Web based learning. *Br. Med. J.* 2003; 326(7394): 870–873. DOI: 10.1136/bmj.326.7394.870
7. Ruiz J.G., Mintzer M.J., Leipzig R.M. The impact of E-learning in medical education. *Acad. Med.* 2006; 81(3): 207–212. DOI: 10.1097/00001888-200603000-00002
8. Cook D.A., Dupras D.M. A practical guide to developing effective web-based learning. *J. Gen. Intern. Med.* 2004; 19(6): 698–707. DOI: 10.1111/j.1525-1497.2004.30029.x
9. Lau F., Bates J.J. A review of e-learning practices for undergraduate medical education. *Med. Syst.* 2004; 28(1): 71–87. DOI: 10.1023/b:joms.0000021522.30587.ff
10. Cantrell S.W., O'Leary P., Ward K.S. Strategies for success in online learning. *Nurs. Clin. North. Am.* 2008; 43(4): 547–555. DOI: 10.1016/j.cnur.2008.06.003
11. O'Doherty D., Dromey M., Loughheed J., Hannigan A., Last J., McGrath D. Barriers and solutions to online

- learning in medical education — an integrative review. *BMC Med. Educ.* 2018; 18(1): 130. DOI: 10.1186/s12909-018-1240-0
12. Van Horn R. Technology. *Phi. Delta Kappan.* 1996; February: 796.
 13. Cook D.A. Web-based learning: pros, cons and controversies. *Clin. Med. (Lond).* 2007; 7(1): 37–42. DOI: 10.7861/clinmedicine.7-1-37
 14. Clark D. Psychological myths in e-learning. *Med. Teach.* 2002; 24(6): 598–604. DOI: 10.1080/0142159021000063916
 15. Osadchii O.E. Integrated curriculum: a contemporary innovation strategy in medical education. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2020; 27(4): 51–61 (In Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-4-51-61
 16. Cook D.A. Where are we with Web-based learning in medical education? *Med. Teach.* 2006; 28(7): 594–598. DOI: 10.1080/01421590601028854
 17. Shovein J., Huston C., Fox S., Damazo B. Challenging traditional teaching and learning paradigms: online learning and emancipatory teaching. *Nurs. Educ. Perspect.* 2005; 26(6): 340–343.
 18. Harden R.M. E-learning-caged bird or soaring eagle? *Med. Teach.* 2008; 30(1): 1–4. DOI: 10.1080/01421590801938878
 19. Harden R. International medical education and future directions: a global perspective. *Acad. Med.* 2006; 81(12): S22–S29. DOI: 10.1097/01.ACM.0000243411.19573.58
 20. Harden R.M., Hart I.R. An international virtual medical school (IVIMEDS): the future for medical education? *Med. Teach.* 2002; 24(3): 261–267. DOI: 10.1080/01421590220141008
 21. Neame R., Murphy B., Stitt F., Rake M. Virtual medical school life in 2025: a students' diary. *Br. Med. J.* 1999; 319(7220): 1296. DOI: 10.1136/bmj.319.7220.1296
 22. Maggio L.A., Daley B.J., Pratt D.D., Torre D.M. Honoring thyself in the transition to online teaching. *Acad. Med.* 2018; 93(8): 1129–1134. DOI: 10.1097/ACM.0000000000002285

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Осадчий Олег Евгеньевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры медицинских наук и технологий медицинского факультета Университета Ольборга (Дания).

<https://orcid.org/0000-0003-0222-3227>

Контактная информация: e-mail: osadchii@mail.ru, тел.: +45 60 54 72 24;

Фредрик Байерс Вай, 7Е, Ольборг, 9220, Дания.

Oleg E. Osadchii — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Health Science and Technology, Faculty of Medicine, Aalborg University (Denmark).

<https://orcid.org/0000-0003-0222-3227>

Contact information: e-mail: osadchii@mail.ru, tel.: +45 60 54 72 24;

Fredrik Bajers Vej, 7E, Aalborg East, 9220, Denmark.

ANCA-АССОЦИИРОВАННЫЙ ВАСКУЛИТ У ПОДРОСТКА 14 ЛЕТ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А. В. Бурлуцкая, Н. В. Савельева*, Н. С. Таран

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. В детском возрасте достаточно редко встречаются ANCA-ассоциированные системные васкулиты. ANCA — это антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела. К этой группе васкулитов относят три заболевания: микроскопический полиангиит, гранулематоз с полиангиитом и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом. Из-за редкости данные васкулиты часто диагностируются на более поздних стадиях заболевания, что ведет к быстрой инвалидизации больных и высокой летальности вследствие агрессивного поражения дыхательных путей, легких и развития почечной недостаточности.

Описание клинического случая. В течение 6 месяцев у пациента рецидивирующий бронхообструктивный синдром с признаками дыхательной недостаточности, лихорадка неясного генеза и проявления хронического ринита с носовыми кровотечениями. Все это время больной наблюдался с диагнозом «обструктивный бронхит» (не исключался дебют бронхиальной астмы) и получал неоднократно антибактериальную терапию и ингаляционные бронходилататоры без стойкого положительного эффекта. Появление кожно-геморрагического синдрома и артралгий ускорило диагностический поиск, в результате которого документирован ANCA-ассоциированный системный васкулит (выявлены ANCA к протеиназе-3 в титре 1/80). При проведении компьютерной томографии легких обнаружены участки снижения пневматизации легочных полей по типу матового стекла, признаки двусторонней бронхообструкции. Назначена иммуносупрессивная терапия глюкокортикостероидами (метилпреднизолон в виде пульстерапии в дозе 1000 мг внутривенно № 3 через день с последующим назначением *per os* в дозе 1 мг/кг/сутки) и циклофосфамидом (500 мг внутривенно 1 раз в 28 дней). Данная терапия привела к положительной динамике: купировались лихорадка и кожно-геморрагический синдром, значительно уменьшились признаки дыхательной недостаточности.

Заключение. Диагностика системных васкулитов часто затруднительна, так как аутоиммунные заболевания в большинстве случаев дебютируют с неспецифических синдромов и может занимать длительный период. У данного пациента в течение первых 6 месяцев болезни в клинике доминируют интоксикация и бронхообструкция с признаками дыхательной недостаточности. Помогает верификации диагноза: появление геморрагической сыпи, типичной для васкулита, артралгий и выявление ANCA. Назначение стандартной иммуносупрессивной терапии для ANCA-ассоциированных васкулитов позволило добиться улучшения состояния пациента.

Ключевые слова: ANCA-ассоциированный васкулит, системный васкулит, циклофосфамид

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бурлуцкая А.В., Савельева Н.В., Таран Н.С. ANCA-ассоциированный васкулит у подростка 14 лет: клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(5): 184–194. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-184-194>

Поступила 10.05.2020

Принята после доработки 31.07.2020

Опубликована 27.10.2020

ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS IN A 14 YEARS-OLD PATIENT: A CLINICAL CASE

Alla V. Burlutskaya, Natalya V. Savelyeva*, Natalya S. Taran

Kuban State Medical University,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

ABSTRACT

Background. ANCA-associated systemic vasculitis is a rare childhood disease. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA)-related vasculitides include microscopic polyangiitis, granulomatosis with polyangiitis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Their rarity often leads to a late diagnosis, rapid disability and high mortality in patients due to aggressive respiratory, pulmonary lesion and renal failure.

Clinical Case Description. The patient suffered from a recurrent bronchoobstructive syndrome with signs of respiratory failure, obscure origin fever and chronic rhinitis with nasal bleeding for 6 months. The patient was diagnosed with obstructive bronchitis (putative bronchial asthma debut), received antibacterial therapy and inhalation bronchodilators without stable improvement during the entire period. Skin haemorrhages and arthralgia stimulated diagnostic research to establish ANCA-associated systemic vasculitis (presence of proteinase 3-specific ANCAs in titre 1/80). CT lung scanning revealed frosted glass foci of reduced pulmonary pneumatisation and signs of bilateral bronchoobstruction. Immunosuppressive therapy with glucocorticosteroids (methylprednisolone pulse therapy No. 3, 1000 mg intravenously on alternate days, subsequent per os administration of 1 mg/kg/day) and cyclophosphamide (500 mg intravenously once per 28 days) was prescribed. This led to the positive dynamics with eliminated fever and skin haemorrhages, as well as essentially reduced signs of respiratory failure.

Conclusion. Diagnosis of systemic vasculitis is often complicated and long-term due to commonly non-specific debut symptoms of autoimmune disorders. In the described case, the first 6 months of illness displayed intoxication and bronchoobstruction with signs of respiratory failure. Haemorrhagic rashes, arthralgias and the presence of ANCAs are proxy to vasculitis. Standard immunosuppressive therapy for ANCA-associated vasculitis improved the patient's condition.

Keywords: ANCA-associated vasculitis, systemic vasculitis, cyclophosphamide

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Burlutskaya A.V., Savelyeva N.V., Taran N.S. ANCA-associated vasculitis in a 14 years-old patient: a clinical case. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(5): 184–194. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-184-194>

Submitted 10.05.2020

Revised 30.07.2020

Published 27.08.2020

ВВЕДЕНИЕ

Системные васкулиты (СВ) — достаточно редкая группа болезней в детском возрасте, и характеризуются они возникновением воспаления в стенке кровеносных сосудов разного калибра, приводящего к ишемии и некрозу тканей.

Для удобства диагностического поиска в клинической практике все СВ разделены на три группы (в зависимости от калибра пораженного сосуда): васкулиты мелких, средних и крупных сосудов. Современная классификация СВ включает также этиологические и патогенетические факторы, морфологические признаки воспаления сосудов и характер воспаления. На согласительной конференции в Чепел-Хилле (США) в 2012 году были выделены шесть групп СВ: васкулиты крупных, средних и мелких сосудов, иммунокомплексные васкулиты и также СВ, связанные с системными заболеваниями и с установленной этиологией (табл.) [1].

ANCA (АНЦА) — это антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела. Выделяют два основных типа ANCA: цитоплазматические (сANCA), которые взаимодействуют с протеиназой-3 (PR-3), и перинуклеарные (рANCA) — специфичные к миелопероксидазе (МРО) [2]. Связывание ANCA с соответствующими мишенями на активированных гранулоцитах приводит к их преждевременной дегрануляции, что нарушает трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов из сосудистого русла и приводит к образованию

воспалительной гранулемы, которая является основой морфологической картины гранулематозных васкулитов [2, 3].

Обнаружение ANCA к протеиназе-3 методом непрямой иммунофлюоресценции является высокоспецифичным диагностическим критерием гранулематоза с полиангиитом (ГПА) или гранулематоза Вегенера (обнаруживаются более чем у 90% пациентов) [4].

В детском возрасте очень редко встречаются ANCA-ассоциированные СВ. Самым распространенным заболеванием из этой группы является ГПА. Его распространенность в популяции составляет 25–60 случаев на 1 000 000, а заболеваемость — 3–12 на 1 000 000 человек. У мужчин и женщин заболевание возникает с одинаковой частотой и дебютирует как в детском, так и в старческом возрасте, однако наиболее часто — в период от 30 до 50 лет [5]. Данных о распространенности ГПА у детей в России нет.

Первые публикации с описанием ГПА появились в 1936–1939 гг. Их автором был патологоанатом Фридрих Вегенер, который выявил особый тип воспаления в сосудах почек и слизистой оболочке носа — некротическое воспаление с гранулемами. Эти данные отражены в работе A. Greco et al. [3]. Согласно современному определению ГПА — это гигантоклеточный гранулематозно-некротизирующий васкулит, ассоциированный с выработкой ANCA и характеризующийся сочетанным воспалительным

Таблица. Классификация системных васкулитов
Table. Classification of systemic vasculitis

Группа васкулитов	Основные нозологические формы
Васкулиты с поражением крупных сосудов	• Артериит Такаясу • Гигантоклеточный артериит
Васкулиты с поражением сосудов среднего калибра	• Узелковый периартериит • Болезнь Кавасаки
Васкулиты с поражением мелких сосудов (ANCA-ассоциированные васкулиты)	• Микроскопический полиангиит • Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) • Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Чарга — Стросса)
Васкулиты мелких сосудов, связанные с поражением иммунными комплексами	• Анти-ГБМ-васкулит (антитела к базальной мембране клубочков) • Криоглобулинемический васкулит • IgA-васкулит (васкулит Шенлейна — Геноха) • Гипокомплементарный уртикарный (анти-C1q) васкулит
Васкулиты, ассоциированные с системными заболеваниями	• Волчаночный васкулит • Ревматоидный васкулит • Васкулит при других системных заболеваниях • Болезнь Бехчета • Болезнь Когана • Васкулит с поражением одного органа
Васкулиты с установленной этиологией	• Васкулит, ассоциированный с HCV-инфекцией или HBV-инфекцией • Сифилис-ассоциированный аортит • Лекарственно-индуцированный иммунокомплексный васкулит и другие васкулиты

поражением нескольких органов (чаще всего верхних дыхательных путей, органов зрения и слуха, легких и почек) [4, 6].

Диагноз ГПА устанавливают при наличии по меньшей мере трех из шести диагностических критериев (разработанных Европейской лигой против ревматизма, Международной педиатрической ревматологической организацией по клиническим исследованиям и Европейским обществом детских ревматологов в 2010 г.): гистологическое подтверждение гранулематозного воспаления; поражение верхних дыхательных путей (хроническое гнойное или геморрагическое воспаление полости носа, носовые кровотечения, корки, гранулемы, перфорация носовой перегородки, седловидная деформация носа, хронический или рецидивирующий синусит); поражение гортани, трахеи и бронхов; поражение легких (узелки, инфильтраты или полости по данным рентгенологического или КТ-обследования); наличие ANCA; поражение почек (протеинурия, гематурия, снижение клубочковой фильтрации) [1, 4, 6].

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), или синдром Чарга — Стросса, — это мультисистемное заболевание, характеризующееся развитием хронического риносинусита, бронхиальной астмы, выраженной эозинофилии, васкулита с поражением сосудов среднего и мелкого калибра. Y.A. Santos и соавт. в своей работе, посвященной ЭГПА, отметили, что в 1951 г. J. Churg и L. Strauss впервые описали диссеминированный некротизирующий васкулит с экстравазальными гранулемами, наблюдающийся исключительно у пациентов с бронхиальной астмой и тканевой эозинофилией [7]. Распространенность ЭГПА составляет 10–14 на 1 000 000 населения [8, 9]. Клинические проявления ЭГПА включают, помимо гиперэозинофильной бронхиальной астмы, поражение периферической нервной системы, легких, сердца и других органов.

Обнаружение ANCA менее характерно при ЭГПА (в отличие от ГПА). Только у 25% детей и у 38% взрослых обнаруживаются данные антитела.

Микроскопический полиангиит (МПА), описанный в 1948 году J. Davson¹, характеризуется некротизирующим васкулитом с поражением мелких сосудов (капилляров, венул, артериол), в 78–90% с некротизирующим и быстро прогрессирующим гломерулонефритом, в 60% — легочными проявлениями, в 75% — повышением

рANCA. При этом васкулите гранулематозное воспаление отсутствует [10]. И характерной особенностью для МПА является отсутствие поражения верхних дыхательных путей, что характерно для ГПА.

Из-за редкости ANCA-ассоциированные СВ, как правило, диагностируются на более поздних стадиях заболевания, что ведет к быстрой инвалидизации больных и высокой летальности вследствие агрессивного поражения дыхательных путей, легких и развития почечной недостаточности.

Лечение ANCA-ассоциированных СВ состоит из этапов индукционной и поддерживающей терапии, которая включает в себя глюкокортикостероиды и циклофосфамид [11–13]. В случае резистентного течения васкулитов в терапии используют генно-инженерные биологические препараты (ингибиторы ФНО- α) — ритуксимаб и инфликсимаб [14, 15].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Информация о пациенте

Пациент И., мальчик 14 лет, впервые поступил в кардиоревматологическое отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ ДККБ) в августе 2019 года с жалобами на слабость, длительный субфебрилитет, кашель, одышку, заложенность носа, кровянистые выделения из носа, высыпания на нижних конечностях, боли в коленных и голеностопных суставах без отеков и снижение веса.

Из анамнеза заболевания мальчика известно, что болен с февраля 2019 года, когда отмечались лихорадка до 39,5 °С и малопродуктивный кашель. Получал антибактериальную и симптоматическую терапию по месту жительства с положительным, но непродолжительным эффектом. В течение последующих трех месяцев периодически продолжает лихорадить до 38,2–38,5 °С и беспокоит кашель. За этот период ребенок неоднократно получал антибактериальную терапию (цефалоспорины, азитромицин). В мае 2019 года состояние ухудшилось за счет выраженного бронхообструктивного синдрома. Находился в стационаре по месту жительства с диагнозом «обструктивный бронхит». При обследовании: в анализе крови — гемоглобин 126 г/л (норма — 110–168 г/л), тромбоциты 277×10^9 /л (норма — $(160–390) \times 10^9$ /л), лейкоциты $10,7 \times 10^9$ /л (норма — $(6–10) \times 10^9$ /л), нейтро-

¹ Davson H., Duke-Elder W. S. The distribution of reducing substances between the intra-ocular fluids and blood plasma, and the kinetics of penetration of various sugars into these fluids. J. Physiol. 1948; 107 (2): 141–152. DOI: 10.1113/jphysiol.1948.sp004257

филы — 64% (норма — 35–65%), лимфоциты — 29% (норма — 22–50%), эозинофилы — 2% (норма — 0,5–6%), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 5 мм/час (норма — 2–10 мм/час), серомукоид — 319 ед. (норма — до 210 ед), С-реактивный белок (СРБ) — 20 мг/л (норма — 0–5 мг/л), биохимические показатели крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспарагинаминотрансфераза (АЛТ), мочевины, креатинин, общий белок, глюкоза) — в норме, общий анализ мочи — без патологии. В лечении получал: ингаляционно бронходилататоры: ипратропия бромид, фенотерол (беродуал) и будесонид (пульмикорт), эуфиллин и преднизолон внутривенно. На данной терапии отмечено значительное улучшение.

Но в дальнейшем, после прекращения терапии, вновь ухудшение состояния в виде рецидива бронхообструктивного синдрома с дыхательной недостаточностью, субфебрилитета и появления заложенности носа. Пациент повторно обследуется в июне по месту жительства, не исключается дебют бронхиальной астмы и микоплазмоз. Параклинически на тот момент: в анализе крови гемоглобин — 129 г/л, тромбоциты — $189 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты — $10,7 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы — 52%, лимфоциты — 38%, эозинофилы — 1%, СОЭ — 8 мм/час, серомукоид — 152 ед., СРБ — 33,6 мг/л, общий иммуноглобулин Е — 863,8 МЕ/мл (норма — 0–200 МЕ/мл), выявлены антитела (IgG) к микоплазме пневмония (в норме — отрицательно), биохимические показатели крови в норме, общий анализ мочи без патологии, на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) признаки обструктивного бронхита. Осмотрен аллергологом — аллергический ринит, не исключается дебют бронхиальной астмы, назначен монтелукаст натрия. В лечении получал глюкокортикостероиды и беродуал через ингаляции, преднизолон в/в, отмечалось улучшение в виде уменьшения дыхательной недостаточности и нормализации температуры тела. Выписан с рекомендациями продолжить беродуал и пульмикорт через ингаляции и монтелукаст *per os* в течение месяца.

В августе вновь резкое ухудшение состояния в виде обострения бронхообструктивного синдрома, субфебрилитета и появления геморрагической сыпи на нижних конечностях, носовых кровотечений, болей в коленных и голеностопных суставах без отека. Кроме того, мальчик за последние 6 месяцев сильно похудел — на 14 кг. В связи с чем ребенок госпитализируется в ГБУЗ ДККБ.

Анамнез жизни. Мальчик от первой беременности, протекавшей без особенностей. Роды срочные, самостоятельные, оценка по шкале

Апгар — 8/9 баллов, масса — 3500 г, длина — 55 см. На грудном вскармливании до 1 месяца, далее адаптированные смеси, прикормы вводились по возрасту. Рос и развивался соответственно возрасту, прививки по календарю. Из перенесенных заболеваний: ветряная оспа, острые респираторные инфекции до 3-х раз в год. Травм и операций не было. **Аллергологический анамнез** не отягощен. **Наследственный анамнез:** у матери пациента — ревматоидный артрит.

Физикальная диагностика

При осмотре на кожных покровах нижних конечностей и ягодицах симметричная мелкопапулезная геморрагическая сыпь, выступающая над поверхностью кожи (рис. 1). Слизистая ротовой полости чистая, в носовых ходах геморрагические корки. Суставы внешне не изменены, движения в них в полном объеме и безболезненные. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание через нос затруднено. Перкуторно над легкими легочной звук с коробочным оттенком, при аускультации — дыхание слегка ослаблено, проводится над всей поверхностью легких, в нижних отделах единичные крепитирующие хрипы. Частота дыхательных движений — 22–24/мин, сатурация O_2 — 88–89%. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумовая симптоматика отсутствует, частота сердечных сокращений — 82/мин, артериальное давление — 125/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание не нарушено, 4–5 раз в сутки, моча светлая. Стул ежедневно оформленный, коричневый. Половая формула — $V_2P_3L_2Ax_2F_1$ (соответствует 14–15 годам).

Предварительный диагноз

Учитывая «васкулитный» кожно-геморрагический синдром, длительный синдром интоксикации



Рис. 1. Геморрагические высыпания на коже нижних конечностей.

Fig. 1. Haemorrhagic rashes on lower limb skin.



Рис. 2. Хронология развития болезни у пациента И.: ключевые события и прогноз.

Fig. 2. Disease progression in patient I.: marker events and prognosis.

(лихорадка, похудание, артралгии), поражение легких, выставлен предварительный диагноз «системный васкулит».

Временная шкала

Хронология основных событий представлена на рисунке 2.

Диагностические процедуры

(лабораторные и инструментальные исследования, консультации специалистов выполнены в первую неделю госпитализации)

Лабораторные исследования

Общий анализ крови: гемоглобин — 123 г/л (норма — 110–168 г/л), лейкоциты — $7,8 \times 10^9/\text{л}$ (норма — $(6-10) \times 10^9/\text{л}$), лимфоциты — 27% (норма — 22–50%), нейтрофилы — 59,2% (норма — 35–65%), моноциты — 8,3% (норма — 1–8%), эозинофилы — 4,7% (норма — 0,5–6%), базофилы — 0,8% (норма — 0–1%), тромбоциты — $261 \times 10^9/\text{л}$ (норма — $(160-390) \times 10^9/\text{л}$), СОЭ — 5 мм/час (норма — 2–8 мм/час).

Показатели гуморальной активности: ревматоидный фактор — 760 ед/л (норма — 0–15 ед/л), СРБ — 12 мг/л (норма — 0–10 мг/л), антитела к нативной ДНК — отрицательные (норма — отрицательные), АЦЦП (антитела к циклическому цитруллинированному пептиду) — менее 7 ед/л (норма — менее 17 ед/л), криоглобулины — 0,035 ед. (норма — 0,00–0,06 ед.), ЦИК (циркулирующие иммунные комплексы) общая фракция — 0,270 ед. (норма — 0,040–0,100 ед.).

Гемостаз: фибриноген — 0,04 г/л (норма — 2,4–5,0 г/л), протромбиновый индекс — 84% (норма — 80–130%), АЧТВ (активирован-

ное частичное тромбопластиновое время) — 34,6 с (норма — 24–38 с), международное нормализованное отношение (МНО) — 1,2 (норма — 0,8–1,1), волчаночный антикоагулянт — умеренно присутствует — 1,8 ед. (норма — отсутствует).

Волчаночные клетки — LE-клетки — не выявлены (норма — не выявлены).

Биохимические показатели крови: общий белок, глюкоза, билирубин, АСТ, АЛТ, креатинин, мочевина, триглицериды — в пределах нормы.

Иммунологическое исследование: выявлены ANCA. cANCA — 1/80 положительные (норма — отрицательно), pANCA — отрицательные (норма — отрицательно).

Методом иммуноферментного анализа исключены следующие инфекции: хламидийная (*Chl. trachomatis*, *Chl. psittaci*), токсоплазмоз, токсокароз, вирусные гепатиты В и С. Обнаружены АТ (IgG) к *Mycoplasma pneumoniae*.

Анализ мочи: общий и проба Нечипоренко — в пределах нормы, проба Шварца (скорость клубочковой фильтрации) — 118,79 мл/мин (норма — 110–170 мл/мин).

Инструментальные исследования (приведены в порядке их выполнения в стационаре)

Электрокардиограмма (ЭКГ), эхокардиография (Эхо-КГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек — патологических изменений не выявлено.

Данные компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ-ОГК): легкие в полном объеме; пневматизация легочных полей мозаичная

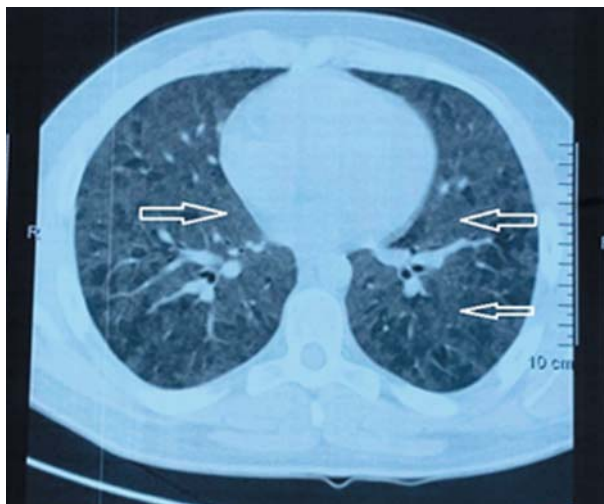


Рис. 3. Снимок компьютерной томографии органов грудной клетки (стрелками показано снижение пневматизации легких по типу матового стекла).

Fig. 3. Chest CT image (arrows indicate frosted glass symptoms of reduced pulmonary pneumatisation).

за счет наличия участков нежного снижения пневматизации по типу матового стекла, а также участков повышенной воздушности легочной паренхимы, преимущественно за счет эмфизематозного вздутия легочной паренхимы; признаки двусторонней бронхообструкции (рис. 3).

На компьютерной томографии придаточных пазух носа — патологических изменений не обнаружено.

Консультации специалистов (в стационаре)

Осмотрен ларингооторинологом — хронический ринит (данных за перфорацию носовой перегородки нет). Осмотр офтальмологом — патология не выявлена. Консультация невролога — патология не выявлена. Консультация фтизиатра — туберкулезный процесс в легких исключен.

Клинический диагноз

Таким образом, учитывая типичный «васкулитный» кожно-геморрагический синдром, длительный синдром интоксикации в виде лихорадки и снижения массы тела, артралгии, поражения легких с признаками дыхательной недостаточности, лабораторные признаки иммунологической активности (повышение ЦИК, ревматоидного фактора), а также положительные ANCA, пациенту был выставлен следующий диагноз: системный васкулит мелких сосудов, ANCA-ассоциированный.

Дифференциальная диагностика

Учитывая поражение легких, возможное вовлечение верхних дыхательных путей (гемор-

рагические корочки в полости носа, носовые кровотечения), не исключался ГПА. Кроме того, рецидивирующий бронхообструктивный синдром и повышение общего IgE не исключают ЭГПА, хотя для него необходима стойкая эозинофилия (более 10%), которая в данном случае отсутствует.

Медицинские вмешательства

В отделении была назначена следующая медикаментозная терапия для индукции ремиссии (в первую неделю госпитализации): метилпреднизолон в виде пульстерапии в дозе 1000 мг в/в № 3 (через день) с последующим назначением метипреда *per os* 1 мг/кг/сут; циклофосфамид 500 мг в/в капельно 1 раз в 28 дней; пульмикорт 0,5 г 2 раза в сутки через небулайзер; пентоксифиллин в/в кап. Данную терапию пациент получал в течение 1,5 месяца до выписки из стационара (конец сентября 2019 г.). В дальнейшем рекомендовано введение циклофосфамида в дозе 500 мг в/в капельно 1 раз в месяц и продолжить прием метипреда 1 мг/кг/сут до достижения ремиссии.

Динамика и исходы

Через месяц от начала терапии (сентябрь 2019 г.) состояние мальчика значительно улучшилось: перестал лихорадить, постепенно угас кожно-геморрагический синдром и новые высыпания не появлялись, а также купировался кашель и исчезли признаки дыхательной недостаточности. В октябре 2019 года проведена контрольная КТ-ОГК, где отмечена значительная положительная динамика: отсутствует снижение пневматизации легких по типу матового стекла, но сохраняются незначительные признаки двусторонней бронхообструкции.

С октября по декабрь 2019 года пациент поступает ежемесячно для в/в введения циклофосфамида (500 мг) и продолжает ежедневно перорально принимать метипред 1 мг/кг. На данной терапии жалоб мальчик не предъявляет, состояние сохраняется стабильным. В дальнейшем иммуносупрессивную терапию планируется продолжить в прежнем объеме до индукции стойкой клинико-лабораторной ремиссии с последующим назначением поддерживающего лечения.

Прогноз

ANCA-ассоциированный СВ является контролируемым, но неизлечимым заболеванием и часто имеет отдаленные последствия, которые требуют продолжительного комплексного лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай показал сложность диагностического поиска редкого в детском возрасте ANCA-ассоциированного СВ. В течение 6 месяцев у пациента подросткового возраста в клинике доминировали синдром интоксикации и симптомы, связанные с поражением легких. В связи с этим наблюдался с диагнозом «рецидивирующий обструктивный бронхит», получал неоднократно антибиотики широкого спектра действия и ингаляционные бронходилататоры без стойкого эффекта. Учитывая поражение легких, в начале заболевания в круг дифференциального диагноза включались дебют бронхиальной астмы, микоплазменная и хламидийная инфекции, туберкулез. А в настоящее время была бы необходимость исключать и COVID-19-интерстициальную пневмонию, в литературе описан клинический случай ANCA-ассоциированного васкулита, который в дебюте имитировал клинику COVID-19 [16]. Появление типичного «васкулитного» кожно-геморрагического синдрома и артралгий (через полгода от начала заболевания) у нашего пациента ускорило диагностический поиск, что позволило верифицировать данное заболевание.

Согласно международным рекомендациям по лечению ANCA-ассоциированных СВ, больному назначена терапия глюкокортикостероидами и циклофосфамидом [11, 13]. Уже через месяц от начала лечения отмечена стойкая положительная динамика в состоянии пациента: купировалась лихорадка, угасли геморрагические высыпания и значительно уменьшились признаки дыхательной недостаточности. Это позволило продолжить данную терапию для достижения ремиссии. При достижении ремиссии (не ранее чем через 6 месяцев от начала терапии) необходимо постепенное снижение дозы глюкокортикостероидов, а в дальнейшем и циклофосфамида до поддерживающих доз. Поддерживающая терапия при СВ назначается на срок не менее 24 месяцев, а иногда может быть увеличена до 36 месяцев [13]. Долгосрочное применение данной терапии влечет за собой множество побочных эффектов, таких как сахарный диабет, желудочно-кишечные кровотечения, нейтропения, различные инфекции (включая оппортунистические), которые могут приводить к жиз-

неугрожающим состояниям. Вследствие этого пациенту необходимо частое и регулярное наблюдение. В случае появления в дальнейшем рецидива заболевания возможно назначение биологической терапии (ритуксимаб) [13–15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Системные васкулиты в практике врача-педиатра — достаточно редкая патология, и порой верификация диагноза затруднительна и занимает длительный период. Данный клинический случай не исключение. Большинство аутоиммунных заболеваний в своем дебюте маскируются под неспецифическими и общеклиническими синдромами. И у данного пациента в течение первых 6 месяцев болезни в клинике доминируют синдромы интоксикации и бронхообструкции с признаками дыхательной недостаточности. Помогает правильной постановке диагноза появление геморрагической сыпи, типичной для васкулита, артралгий, и выявление антинейтрофильных цитоплазматических аутоантител. Назначение стандартной иммуносупрессивной терапии для ANCA-ассоциированных васкулитов позволило добиться улучшения состояния пациента. Данное заболевание неизлечимо, но при регулярном мониторинге состояния и соблюдении лечения возможна ремиссия с последующим назначением поддерживающей терапии.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От официальных представителей пациента (родителей) получено информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов (дата подписания 27.01.2020 г.).

INFORMED CONSENT

A free informed consent was obtained from the patient's parents for publication of the clinical case description and photographs (signed on 27 January, 2020).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., Basu N., Cid M.C., Ferrario F., et al. 2012 revised International chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis.Rheum.* 2013; 65(1): 1–11. DOI: 10.1002/art.37715
2. Савенкова Н.Д. Стратегия терапии ANCA-ассоциированных ренальных васкулитов у детей и подростков. *Нефрология.* 2019; 23(5): 107–115. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-107-115

3. Greco A., Marinelli C., Fusconi M., Macri G.F., Gallo A., De Virgilio A., et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2016; 29(2): 151–159. DOI: 10.1177/0394632015617063
4. Бекетова Т.В. Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. *Терапевтический архив.* 2018; 90(5): 13–21. DOI: 10.26442/terarkh201890513-21
5. Бекетова Т. Асимптомное течение поражения легких при гранулематозе с полиангиитом (Вегенера). *Научно-практическая ревматология.* 2014; 52(1): 102–104. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-102-104
6. Левина Т.М., Романов М.Д., Киреева Е.М. Особенности диагностики и лечения гранулематоза Вегенера. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* 2019; 1(49): 15–26. DOI: 10.21685/2072-3032-2019-1-2
7. Santos Y.A., Silva B.R., Lira P.N., Vaz L.C., Mafort T.T., Bruno L.P., Lopes A.J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly known as Churg-Strauss syndrome) as a differential diagnosis of hypereosinophilic syndromes. *Respir. Med. Case. Rep.* 2017; 21: 1–6. DOI: 10.1016/j.rmcr.2017.03.006
8. Morishita K.A., Moorthy L.N., Lubieniecka J.M., Twilt M., Yeung R.S.M., Toth M.B., et al.; ARChi Velnvestigators Network with in the Ped VasInitiative. Early Outcomes in Children With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis. Rheumatol.* 2017; 69(7): 1470–1479. DOI: 10.1002/art.40112
9. Baldini C., Talarico R., Della Rossa A., Bombardieri S. Clinical manifestations and treatment of Churg-Strauss syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2010; 36(3): 527–543. DOI: 10.1016/j.rdc.2010.05.003
10. Пухова Т.Г., Леонтьев И.А., Комракова С.А., Дашичев К.В. Микроскопический полиангиит (ANCA-ассоциированный васкулит) у ребенка 7 лет: трудности диагностики и лечения. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2017; 96(3): 224–228. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-3-224-228
11. Румянцев А.Г. Лечение васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2016; 15(2): 5–13. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-2-5-13
12. Westman K., Flossmann O., Gregorini G. The long-term outcomes of systemic vasculitis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30(Suppl 1): i60–66. DOI: 10.1093/ndt/gfu392
13. Бекетова Т.В. Международные рекомендации по лечению ANCA-ассоциированных системных васкулитов. *Современная ревматология.* 2019; 13(1): 19–25. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-19-25
14. Бекетова Т.В., Александрова Е.Н., Новоселова Т.М., Сажина Е.Г., Николаева Е.В., Смирнов А.В. и др. Российский опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (предварительные результаты российского регистра НОРМА). *Научно-практическая ревматология.* 2014; 52(2): 147–158. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-147-158
15. Muñoz S.A., Gandino I.J., Orden A.O., Allievi A. Rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Reumatol. Clin.* 2015; 11(3): 165–169. DOI: 10.1016/j.reuma.2014.08.005
16. Moezinia C.J., Ji-Xu A., Singh A., Stratton R. Pulmonary Limited ANCA-Associated Vasculitis Mimicking COVID-19. *J. Clin. Rheumatol.* 2020; (6): 238–239. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001482

REFERENCES

1. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., Basu N., Cid M.C., Ferrario F., et al. 2012 revised International chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis. Rheum.* 2013; 65(1): 1–11. DOI: 10.1002/art.37715
2. Savenkova N.D. Treatment strategy ANCA-associated renal vasculitides in children and adolescents. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2019; 23(5): 107–115 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-107-115
3. Greco A., Marinelli C., Fusconi M., Macri G.F., Gallo A., De Virgilio A., et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2016; 29(2): 151–159. DOI: 10.1177/0394632015617063
4. Beketova T.V. Diagnostic algorithm for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated system-ic vasculitis. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2018; 90(5): 13–21 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26442/terarkh201890513-21
5. Beketova T.V. Asymptomatic course of lung damage in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Rheumatology Science and Practice.* 2014; 52(1): 102–104 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14412/1995-4484-2014-102-104
6. Levina T.M., Romanov M.D., Kireeva E.M. Features of diagnostics and treatment of Wegener's granulomatosis. *University proceedings. Volga region. Medical sciences. Internal diseases.* 2019; 1(49): 15–26 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21685/2072-3032-2019-1-2
7. Santos Y.A., Silva B.R., Lira P.N., Vaz L.C., Mafort T.T., Bruno L.P., Lopes A.J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (for-

- merly known as Churg-Strauss syndrome) as a differential diagnosis of hypereosinophilic syndromes. *Respir. Med. Case. Rep.* 2017; 21: 1–6. DOI: 10.1016/j.rmcr.2017.03.006
8. Morishita K.A., Moorthy L.N., Lubieniecka J.M., Twilt M., Yeung R.S.M., Toth M.B., et al.; ARChiVe Investigators Network within the PedVas Initiative. Early Outcomes in Children With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis. Rheumatol.* 2017; 69(7): 1470–1479. DOI: 10.1002/art.40112
9. Baldini C., Talarico R., Della Rossa A., Bombardieri S. Clinical manifestations and treatment of Churg-Strauss syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2010; 36(3): 527–543. DOI: 10.1016/j.rdc.2010.05.003
10. Pukhova T.G., Leontiev I.A., Komrakova S.A., Dashichev K.V. Microscopic polyangiitis (ANCA associated vasculitis) in a 7 years old child: diagnostics and treatment issues. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2017; 96(3): 224–228 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-3-224-228
11. Rumyantsev A.G. Management of vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Vopr. Gematol. Onkol. / Immunopatol. Pediatr. (Pediatric Haematology / Oncology and Immunopathology).* 2016; 15(2): 5–13 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20953/1726-1708-2016-2-5-13
12. Westman K., Flossmann O., Gregorini G. The long-term outcomes of systemic vasculitis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30(Suppl 1): i60–66. DOI: 10.1093/ndt/gfu392
13. Beketova T.V. International guidelines for the management of ANCA-associated systemic vasculitides. *Modern Rheumatology Journal.* 2019; 13(1): 19–25 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-19-25
14. Beketova T.V., Aleksandrova E.N., Novoselova T.M., Sazhina E.G., Nikolaeva E.V., Smirnov A.V., et al. Russian experience with using monoclonal antibodies to B-lymphocytes (rituximab) in systemic vasculitides associated with neutrophil cytoplasmic antibodies (preliminary results of the russian register norma). *Rheumatology Science and Practice.* 2014; 52(2): 147–158 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14412/1995-4484-2014-147-158
15. Muñoz S.A., Gandino I.J., Orden A.O., Allievi A. Rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Reumatol. Clin.* 2015; 11(3): 165–169. DOI: 10.1016/j.reuma.2014.08.005
16. Moezinia C.J., Ji-Xu A., Singh A., Stratton R. Pulmonary Limited ANCA-Associated Vasculitis Mimicking COVID-19. *J. Clin. Rheumatol.* 2020; (6): 238–239. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001482

ВКЛАД АВТОРОВ

Бурлуцкая А.В.

Разработка концепции — формирование идеи, развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Савельева Н.В.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр

с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Таран Н.С.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Burlutskaya A.V.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Savelyeva N.V.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Methodology development — methodology development and design.

Taran N.S.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Methodology development — methodology development and design.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бурлуцкая Алла Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

Савельева Наталья Владимировна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9091-8584>

Контактная информация: e-mail: nvk.kem@mail.ru; +7 (928) 263-29-23;

ул. Яблоновская, д. 7, г. Краснодар, 350089, Россия.

Таран Наталья Сергеевна — студентка 6-го курса педиатрического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3933-3326>

Alla V. Burlutskaya — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Chair of Paediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

Natalya V. Savelyeva* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Paediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9091-8584>

Contact information: Natalya V. Savelyeva; e-mail: nvk.kem@mail.ru; +7 (928) 263-29-23;

Yablonovskaya str., 7, Krasnodar, 350089, Russia.

Natalya S. Taran — Graduate Student (6th year), Faculty of Paediatrics, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3933-3326>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

